

DAS VERHALTEN DER SERUMLIPOPROTEIDE BEI DIABETIKERN
UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH VERSCHIEDENE ANTI-
DIABETISCHE UND LIPIDSENKENDE PHARMAKA

WERNER JUNG

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0077

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. THEORETISCHER TEIL	2
1. Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung	2
2. Charakterisierung der Dyslipoproteidämie	6
3. Bedeutung der Dyslipoproteidämie	10
4. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	12
DAS VERHALTEN DER SERUMLIPOPROTEIDE BEI DIABETIKERN	
UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH VERSCHIEDENE ANTI-	
DIABETISCHE UND LIPIDSENKENDE PHARMAKA	
C. ERGEBNISSE	12
I. Beschreibung der Untersuchungsmethoden	12
1. Beschreibung der Kontrollgruppe	12
2. Klinische Test- und Untersuchungsverfahren	21
Statistische Methoden	21
II. Ergebnisse der Untersuchung	23
1. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	23
2. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	27
3. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	31
4. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	35
5. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	39
6. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	43
7. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	47
8. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	51
9. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	55
10. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	59
11. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	63
12. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	67
13. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	71
14. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	75
15. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	79
16. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	83
17. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	87
18. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	91
19. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	95
20. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	99
21. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	103
22. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	107
23. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	111
24. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	115
25. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	119
26. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	123
27. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	127
28. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	131
29. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	135
30. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	139
31. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	143
32. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	147
33. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	151
34. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	155
35. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	159
36. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	163
37. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	167
38. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	171
39. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	175
40. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	179
41. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	183
42. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	187
43. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	191
44. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	195
45. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	199
46. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	203
47. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	207
48. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	211
49. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	215
50. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	219
51. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	223
52. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	227
53. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	231
54. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	235
55. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	239
56. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	243
57. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	247
58. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	251
59. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	255
60. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	259
61. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	263
62. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	267
63. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	271
64. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	275
65. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	279
66. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	283
67. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	287
68. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	291
69. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	295
70. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	299
71. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	303
72. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	307
73. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	311
74. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	315
75. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	319
76. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	323
77. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	327
78. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	331
79. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	335
80. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	339
81. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	343
82. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	347
83. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	351
84. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	355
85. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	359
86. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	363
87. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	367
88. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	371
89. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	375
90. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	379
91. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	383
92. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	387
93. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	391
94. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	395
95. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	399
96. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	403
97. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	407
98. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	411
99. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	415
100. Einfluss von Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel	419
D. DISCUSSION UND ERGEBNISSE ANHAND AUSGABEN	42
E. ZUSAMMENFASSUNG	73
F. LITERATURVERZEICHNIS	74

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. med. E. Straub

Referent:

Professor Dr. med. G. J. Kremer

Korreferent:

Professor Dr. med. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

14. Mai 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. THEORETISCHER TEIL	2
1. Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung	2
2. Charakterisierung der Plasmalipoproteide	6
3. Typisierung der Hyperlipoproteinämien	9
4. Therapieformen des Diabetes mellitus und deren Einfluß auf den Fettstoffwechsel	13
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	17
I. Krankengut und wissenschaftliche Methodik	17
1. Beschreibung des Kollektivs	17
2. Klinische Test- und Laboratoriumsmethoden	21
Statistische Prüfverfahren	25
II. Description der Ergebnisse	27
1. Einfluß verschiedener Faktoren auf Blutfettkonzentration und Lipoproteinelektrophorese	27
2. Einfluß der antidiabetischen Therapieformen auf die Blutfette und das Lipoproteinmuster	40
- Vergleich der einzelnen Behandlungsarten	45
3. Verlaufsbeobachtungen	49
- Schwankungen der Fettwerte mit und ohne Clofibrat	49
- Einfluß von Clofibrat auf die Lipoproteinmuster	55
- Einfluß von Clofibrat auf die Höhe der Blutfettspiegel	59
D. DISKUSSION UND ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN	65
E. ZUSAMMENFASSUNG	75
F. LITERATURVERZEICHNIS	76

A. EINLEITUNG

Einführung und Ziel der Untersuchungen

Eine der häufigsten Krankheiten, die auf den Wohlstand der heutigen Gesellschaft zurückzuführen ist, ist der Diabetes mellitus, dessen Morbidität in Deutschland mit ca. 2 - 3 % der Gesamtbevölkerung beziffert wird. Vor dem Beginn der Insulinaera starben die meisten Patienten an ihrem Diabetes mellitus, heute jedoch sterben sie mit ihrem Diabetes mellitus respektive an den Folgeerkrankungen dieser Krankheit. Man weiß heute, daß der Zucker- kranke auf lange Sicht hin in besonderem Maße durch zentrale und periphere Arterienocclu- sion gefährdet ist, denn 50 % der Diabetiker sterben an den cardiovaskulären Komplika- tionen (55). Diese Tatsache ist insofern nicht unerheblich, weil diese arterielle Verschlüß- krankheit, wie man erst seit wenigen Jahren weiß, sicher durch pathologisch veränderte Lipoproteinmuster im Blutplasma gefördert wird (33, 58, 59, 112). Während Heyden- Stucki (50) dafür eine Erklärung in der Erhöhung des Serum-Cholesterinspiegels sucht, pro- pagiert Albrink (2) eine Erhöhung des Triglyceridspiegels als pathogenetischen Mechanis- mus. Außerdem weiß man, daß der Kohlenhydratmetabolismus eng mit dem Fettstoffwechsel verknüpft ist, so daß eine Anzahl von Symptomen des Diabetes mellitus wie Ketonämie, Hyperlipacidämie u. a. durch den alterierten Lipidstoffwechsel erklärt werden können.

Die weitaus größte Anzahl der Diabetiker befindet sich nicht in stationärer Behandlung, sondern wird ambulant betreut. Dies war der Anlaß zu prüfen, welcher Lipidstatus unter den ungünstigeren Bedingungen einer ambulanten Überwachung bei diabetischer Stoffwech- sellage auftritt und ob die alleinige antidiabetische Therapie effizient genug ist, die Plas- malipoproteinspiegel zu senken, oder ob zusätzlich die Medikation eines lipidsenkenden Pharmakons indiziert ist.

B. THEORETISCHER TEIL

1. Zur Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung

a) Verhalten der Metabolite im Fettgewebe

Nach dem derzeitigen Stand der Forschungsergebnisse sind sich die meisten Autoren darüber einig, daß der Hauptangriffspunkt des Insulins im Fettstoffwechsel im Fettgewebe zu suchen ist. Die Fettzellen haben einen regen Stoffwechsel, es findet ein lebhafter Auf-, Ab- und Umbau statt, obwohl das Fettgewebe lange Zeit zu den umsatzträgen Geweben gezählt wurde. Es besteht also in diesem Gewebe ein Fließgleichgewicht, und eine Störung desselben ist verantwortlich für die Fettstoffwechselstörung im Diabetes mellitus.

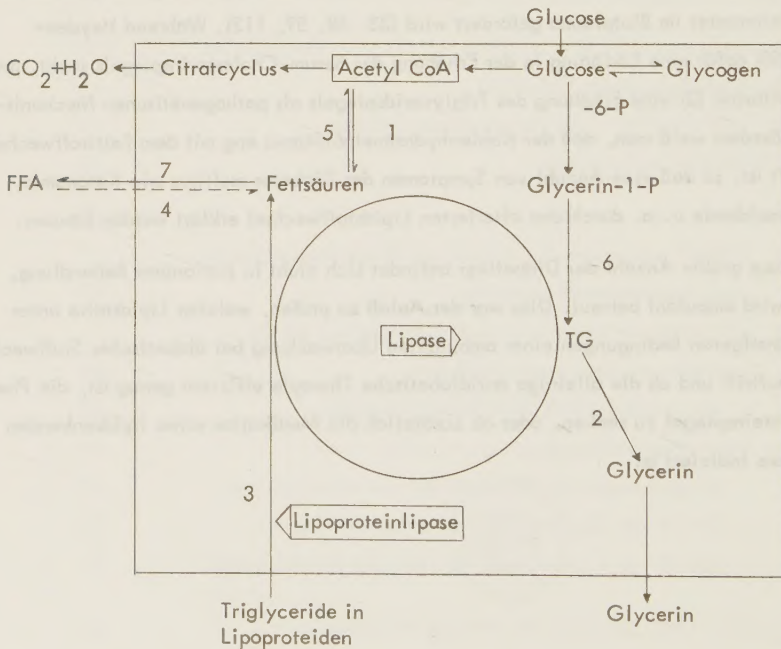


Abb. 1 Schema der wichtigsten Reaktionen des Fettstoffwechsels im Fettgewebe nach Tarnowski (113)

Es soll an dieser Stelle nicht auf alle bekannten Schritte im einzelnen eingegangen werden, sondern nur soweit, wie sie für das Verständnis der Hyperlipoproteinämie beim Diabetes mellitus erforderlich sind.

Zentraler Metabolit in der Fettzelle ist das Acetyl-Coenzym A, welches seinen Ursprung sowohl in der Glycolyse als auch in der Fettsäureoxydation haben kann. In der Fettzelle stammt es zum überwiegenden Teil aus der Glycolyse und wird nur in Anwesenheit von NADPH_2 , welches im Horecker'schen Hexosemonophosphatshunt entsteht, zu Fettsäuresynthese herangezogen (75). Fehlt das reduzierte Pyridinnucleotid, wie dies beim Glucosemangel in der Fettzelle nach Wieland (119) der Fall ist, so wird die Fettsäuresynthese aus Acetyl-CoA gebremst. Ferner zeigte Lynen (75), daß die langkettigen Fettsäuren starke Inhibitoren des Schrittmacherenzym der Fettsäuresynthese, nämlich der Acetyl-CoA-Carboxylase, im Sinne einer Endprodukthemmung sind. Aus dem Geschilderten ist ersichtlich, daß um das Coenzym A eine "Konkurrenz" herrscht, es wird benötigt:

1. in der Glycolyse bei der Pyruvatdecarboxylierung,
2. bei der Aktivierung der Fettsäuren zu den CoA-Derivaten,
3. bei der thioklastischen Spaltung der Fettsäuren.

Steht genügend Glucose zur Verfügung, so wird der Hauptanteil des Coenzym A in der Glycolyse bemüht und die β -Oxydation der Fettsäuren gebremst.

Weitere Quellen zur Vermehrung der Fettsäuren im Fettgewebe sind nach der Synthese aus Acetyl-CoA die Lipolyse der Speicherfette (Enzym : Lipase) und die Fettsäuren aus endogenen Lipoproteinen und Chylomikronen (Enzym : Lipoproteinlipase), wie aus Abb. 1 ersichtlich ist.

Die Konzentration der intrazellulären Acyl-CoA wird vermindert durch

1. Oxydation zu Acetyl-CoA,
2. Triglyceridsynthese durch Reaktion mit Glycerin-1-Phosphat (ebenfalls aus der Glycolyse stammend, denn das Fettgewebe besitzt keine Glycerokinase (120)),
3. Abgabe in das Blutserum, wo sie an Albumin gebunden werden.

Die Aufnahme von freien Fettsäuren aus dem Blutplasma spielt nach Bragdon und Gordon (15) quantitativ keine Rolle.

Ein Teil (ca. 20 %) der Fettsäuren wird über Acetyl-CoA im Citratzyclus verbrannt, die

entstehende Energie wird zur Synthese des übrigen Teils der Fettsäuren zu Neutralfetten benötigt. Diese abgelagerten Neutralfette können bei Bedarf dadurch mobilisiert werden, daß sie durch eine Lipase in Glycerin und Fettsäuren gespalten und ins Blut entlassen werden (Lipolyse).

Eine Reihe von Hormonen greift regulierend in diese Vorgänge in der Fettzelle ein, wobei dem Insulin eine Stapelfunktion zukommt: Es fördert den Glucoseeinstrom in die Fettzelle mittels eines Carriersystems (25). Neben dem Glucoseeinstrom wird die Synthese von Triglyceriden aus Fettsäuren der exogenen und endogenen Lipoproteine des Blutplasmas (104), durch Aktivierung einer Lipoproteinlipase (sog. Klärfaktor) durch Insulin gefördert (51, 122, 3). Wo die genaue Lokalisation des Enzyms zu suchen ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Ein weiterer insulinabhängiger Schritt ist die Hemmung der Lipolyse des Speicherfettes durch Hemmung der Fettgewebslipase via cyclisches Adenosinmonophosphat (19).

Im Insulinmangel überwiegen die contrainsulären Hormone und es kommt zu

1. vermindertem Glucoseeinstrom in die Zelle und dadurch verminderte Glycerin-1-Phosphat Bereitstellung,
2. vermindertem Fettsäureeinstrom in die Zelle,
3. vermehrter Lipolyse der Fettgewebstriglyceride.

Zu erwähnen sind hierbei als wichtigste Hormone das ACTH, TSH, STH, Adrenalin, Noradrenalin und Glucocorticoide.

b) Verhalten der Fettsäuren im Blut

Aus dem Dargelegten ist zu folgern, daß es bei Insulinmangel im Blut zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren kommt, wobei die Fettsäuren an die Serumalbumine gebunden werden (109). Die Hyperlipacidämie kann nur in Gegenwart von Insulin und Glucose unterdrückt werden (56). Auf der anderen Seite fanden Randle und Mitarbeiter (91), daß im Herzmuskel von Ratten ein Antagonismus zwischen der Utilisation von Fettsäuren und der Glucose besteht. Glucoseerhöhungen im Plasma führt zu einer Lipolyseinhibition und eine gesteigerte Lipolyse vermindert die Glucoseutilisation in der Muskelzelle. Dies veranlaßte die Autoren zur Konzeption des glucose-fatty-acid-cycle, der den Glucosespiegel im Plasma konstant hält und durch Hormoneinwirkung modifiziert werden kann. Sie sprechen der Freisetzung von FFA die größere Bedeutung im Pathomechanismus der diabetischen

Lipidämie gegenüber der verminderten Glucoseaufnahme in den Adipozyten zu. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Theorie in letzter Zeit nicht unwidersprochen blieb.

Unter der Insulinwirkung werden die freien Fettsäuren aus dem Blut entfernt und damit die Glucoseutilisation beschleunigt. Auf die Darstellung der einzelnen Mechanismen kann an dieser Stelle verzichtet werden. Eine sehr gute Zusammenstellung über Änderungen der biochemischen Parameter im Diabetes mellitus findet man bei Schulze und Kaffarnik (84). Nach Böhle (14) steht an erster Stelle der Stoffwechselstörung ein erhöhter FFA-Spiegel, der zur Verminderung der Glucosetoleranz führt. Um den erhöhten Glucosespiegel zu senken, wird vermehrt Insulin sezerniert. Ein dauernd erhöhter Insulinspiegel führt nach Vallance-Owen (115) zu einem Insulinantagonismus, der das biologisch aktive Insulin vermindert. Durch dauernde Überproduktion kommt es schließlich zur Erschöpfung der β -Zellen des Pankreas.

c) Fettmetabolismus in der Leberzelle

Die nicht verwerteten und nicht von der Muskelzelle aufgenommenen freien Fettsäuren werden in die Leberzelle aufgenommen und zu Lipoproteiden niedriger Dichte (VLDL) resynthetisiert (40, 86, 48), da die FFA, wie bereits erwähnt, nur in sehr begrenztem Umfang vom Fettgewebe wieder aufgenommen werden können. Ist das Angebot dauernd zu hoch, so stagniert die Synthese des Proteinanteils der Lipoproteide, obwohl diese gegenüber Stoffwechselgesunden erhöht ist (90), und es kommt zur diabetischen Fettleber. Daß eine Fettleber auch anderer mannigfacher Genese sein kann, sei nur am Rande erwähnt. Zudem ist die Leber noch zusätzlich durch die in der Darmwand synthetisierten Chylomikronen belastet (ca. 40 %), wodurch die Leberverfettung potenziert wird. Die TG der Chylomikronen können aber auch in die Fettzelle mit Hilfe der Lipoproteinlipase inkorporiert werden (ca. 60 %), vorausgesetzt, daß diese genügend durch Insulin stimuliert worden ist (96, 4). Dies ist aber im Diabetes mellitus nur in geringem Maße der Fall (s. o.). Schreitet die Überschwemmung der Leber mit Fettsäuren weiter fort, so stirbt nun auch die Synthese des Fettanteils der Lipoproteide, die Fettsäuren können zwar noch aktiviert werden, häufen sich aber dann durch ein Nachhinken der Glycerin-1-Phosphatsynthese an. Diese Acyl-CoA inhibieren nun die Acetyl-CoA-Carboxylase, was zu einer Stagnation der Fettsäuresynthese aus Acetyl-CoA überleitet. Acetyl-CoA häuft sich in der Leber an (88). Auch kann das Acetyl-CoA nicht über den Citratcyclus abge-

baut werden, weil das Oxalacetat, der Kondensationspartner des Acetyl-CoA zum Citrat, in verstärktem Maße zur Gluconeogenese verwendet wird, wie Utter (61) gezeigt hat. Da aber nun das Coenzym A regeneriert werden muß, werden über den β -Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym A-Cyclus drei Moleküle Acetyl-CoA im Endeffekt zu Acetessigsäure, Acetyl-CoA und zwei Molekülen Coenzym A aufgearbeitet (76). Das als Zwischenprodukt anfallende β -HMG-CoA ist eine wichtige Vorstufe der Cholesterinsynthese. Ob dieser Stoffwechselweg zur Erhöhung des Blutcholesterinspiegels führt, ist sehr wahrscheinlich (84, 128), der letzte experimentelle Beweis steht jedoch noch aus.

Nach der Schilderung der Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselalterationen seien nun noch einmal wegen der klinischen Bedeutung die Veränderungen der Serumlipide im menschlichen Blut zusammengefaßt:

Erhöhung der freien Fettsäuren (FFA)

Erhöhung des Triglyceridspiegels

Erhöhung des Cholesterinspiegels.

2. Charakterisierung der Plasmalipoproteide

Die Kenntnis von der Erhöhung der eben genannten Parameter im Plasma ist nach Meinung vieler Autoren ungenügend, denn sie gibt weder eine Auskunft über deren Herkunft, noch ist eine genaue Prognose der Progredienz der Störung möglich, denn nicht jede Hyperlipoproteinämieform ist mit demselben Risiko behaftet. Daher haben Frederickson et al (34) 1965 eine Einteilung der Hyperlipoproteinämie vorgeschlagen, die heute allgemein akzeptiert wird. Vor dieser Zeit war eine Klassifizierung der Blutfette und ihrer Symplexe mit Proteinen nur durch sehr komplizierte Verfahren möglich, wie z.B. fraktionierte Fällungen, Ultrazentrifuge und präparative Stärkeblockelektrophorese. Auch hilft die makroskopische Beurteilung des Blutplasmas nicht in jedem Fall weiter, da z.B. die familiäre Hypercholesterinämie durch ein klares Serum imponiert, während alle anderen Hyperlipoproteinämien mit einer mehr oder weniger starken Trübung des Serums einhergehen. Zum anderen ist die Therapie der Hyperlipidämie in besonderem Maße von der Kenntnis des Lipoproteinmusters im Serum abhängig. Da Fette wasserunlöslich sind, müssen sie zum Transport im Blutplasma an Transportproteine gekoppelt sein.

Heute wird zur Trennung mittels Elektrophorese ein Papier-, Agarose- oder Zellulose-

acetatmedium verwendet. Dabei treten vier Banden in Erscheinung, die als Chylomikronbande, welche am Start liegen bleibt, als β -Lipoproteinbande (LDL), welche am wenigsten weit vom Start wegwandert, als Prä- β -Lipoproteinbande (VLDL) und als α -Lipoproteinbande (HDL), welche am weitesten wandert, bezeichnet werden. Jede einzelne der vier Lipoproteinbanden transportiert sowohl Cholesterin, Triglyceride als auch Phosphatide, jedoch in verschiedenen Konzentrationen. Die Bezeichnung in Klammern rührt von der Charakterisierung mittels Trennung in der Ultrazentrifuge in Dichteklassen her (VLDL ist very low density lipoproteins; LDL ist low density lipoproteins; HDL ist high density lipoproteins). Es muß aber gleich vermerkt werden, daß die Ultrazentrifugation eine für klinische Routinebelange zu aufwendige Methode darstellt. Die Plasmalipoproteide haben eine durch den Lipidanteil (Dichte kleiner als ein Gramm pro ml) bedingte geringere Dichte als die Proteine (Dichte 1,3 bis 1,35 g pro ml). Nach experimentellen Befunden liegt das Spektrum der Dichte in einem Bereich von 0,92 bis 1,21 g pro ml. Je niedriger die Dichte, desto höher ist der Lipidanteil et vice versa, und je höher die Dichte, desto kleiner wird der Moleküldurchmesser. Werden in der Ultrazentrifuge die Plasmalipoproteine in einer NaCl-Lösung mit der Dichte von 1,063 g pro ml zentrifugiert, so sedimentieren die Plasmalipoproteine mit einer Dichte von mehr als 1,063 g pro ml, diejenigen mit einer geringeren Dichte flotieren, d.h. sie steigen nach oben. Die sedimentierenden Lipoproteine bezeichnet man als HDL, die flotierenden als VLDL und LDL. Die Flotationsrate (S_f) in einer NaCl-Lösung mit dieser Dichte ist ein Maß für das Aufsteigen der VLDL und LDL bei der Zentrifugation und ist abhängig von Größe, Form und Dichte der Lipoproteine.

Für die HDL kann kein S_f -Wert angegeben werden, weil sie ja bei der definierten Dichte des Mediums nicht flotieren, sondern sedimentieren, wohingegen für alle anderen Lipoproteide ein bestimmter S_f -Wert angegeben werden kann.

Elektrophoretisch wandern die HDL in der Fraktion der α -Lipoproteide. Diejenigen Lipoproteide, die mit einem S_f -Wert von 0 bis 20 flotieren, entsprechend einer Dichte von 1,063 bis 1,006 g/ml bezeichnet man als LDL, welche in der β -Fraktion der normalen Lipoproteinelektrophorese wandert. Lipoproteide, deren Dichte geringer als 1,006 g/ml oder der S_f -Wert größer als 20 ist, bezeichnet man als VLDL. Diese Gruppe läßt sich weiter unterteilen in zwei Untergruppen mit einem S_f -Wert von 20 bis 400 und eine mit einem S_f -Wert von 400 bis 10^5 . Die erstgenannte Gruppe entspricht in der Lipidelektrophorese der Gruppe der Prä- β -Lipoproteine, die letztere der Chylomikronen. Die Bezeichnung

der Lipoproteine mit griechischen Buchstaben rührt daher, daß sie den Fraktionen in der normalen Eiweißelektrophorese vergleichbar wandern. Der besseren Übersichtlichkeit wegen soll die folgende Abbildung die Beziehungen zwischen Dichteklassen und Mobilität in der Lipidelektrophorese darlegen. Über die Proteinanteile der Lipoproteine ist noch sehr wenig bekannt und bedarf noch weiterer Forschung.

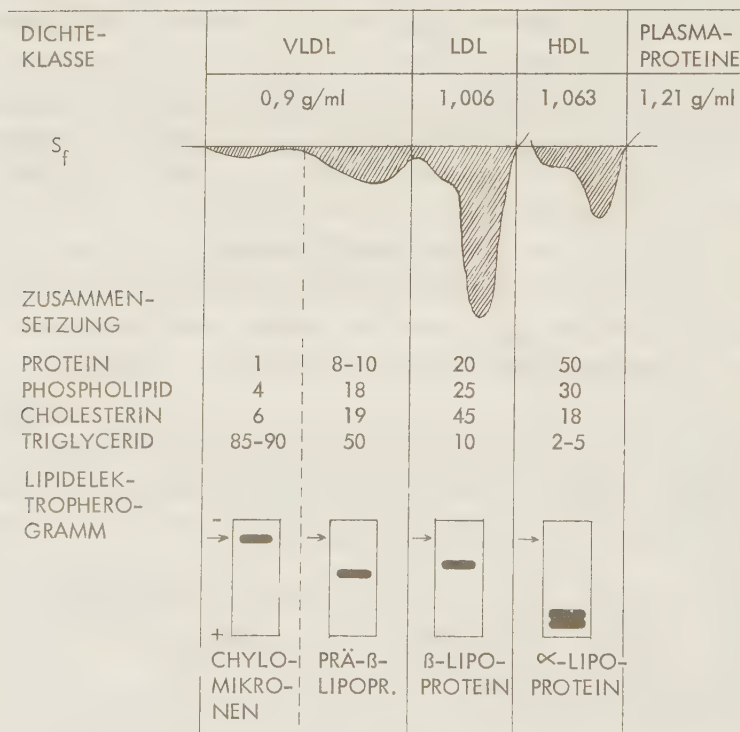


Abb. 2 Dichteklassen der Plasmalipoproteine und ihre elektrophoretische Mobilität in Anlehnung an Seidel (102)

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, haben die Chylomikronen nur einen Proteinanteil von 1 %, sind deswegen entsprechend schlecht löslich und bleiben in der Lipidelektrophorese an der Auftragestelle liegen. Die Chylomikronen transportieren das in der Darmwand synthetisierte exogene Fett zum Fettgewebe und zur Leber. Sie treten daher im

Blutplasma bei Gesunden nur postprandial auf. Im Nüchternplasma sind sie stets pathologisch. Der übrige Anteil der VLDL-Fraktion wandert mit den Alpha_2 -Globulinen und wird daher als Prä- β -Lipoproteine bezeichnet. Diese werden vornehmlich aus Triglyceriden und Protein in der Leber gebildet (Stein 108, Mahley 77). Die HDL wandern mit der Alpha_1 -Globulin-Fraktion der normalen Eiweißelektrophorese und werden daher auch in der Lipidelektrophorese Alpha-Lipoproteine genannt. Die Synthese der HDL erfolgt ebenfalls in der Leber (18) und enthält vornehmlich Phospholipide. Cholesterin kann ubiquitär im Körper synthetisiert werden, daher ist der Transport im Blut verhältnismäßig gering. Der Transport erfolgt in der LDL- und der HDL-Fraktion.

Sowohl die Prä- β -Lipoproteine als auch die α -Lipoproteine zeigen häufig bei der Trennung in Agarose-Gel unter Verwendung von Albumin zwei dicht beieinanderliegende Banden (45). Die Färbung zur Sichtbarmachung erfolgt meist mit Öl-Rot-O oder Sudan-schwarz. Die Intensität ist abhängig von dem Gehalt an Doppelbindungen in den Molekülen. Deshalb ist das Ausmaß der Färbbarkeit nicht proportional dem Fettgehalt und so leider bis heute noch nicht objektiv beurteilbar. Es wird jedoch fieberhaft nach einer Methode zur objektiven Beurteilung geforscht. Dennoch ist sie für die Differenzialdiagnose der Hyperlipoproteinämien unumgänglich, da diese erhebliche therapeutische und prognostische Konsequenzen hat.

3. Typisierung der Hyperlipoproteinämien

Nach Frederickson (34, 7) werden diese in fünf verschiedene Typen unterteilt, wobei aber nicht jedem Typ eine isolierte Krankheit zugeordnet werden kann, sondern für jedes Lipoproteinmuster kann es die verschiedenartigsten Ursachen geben. Man unterscheidet heute essentielle und symptomatische Hyperlipoproteinämien, von denen hier nur die symptomatische bei Diabetes mellitus beschrieben werden soll.

Typ I Synonyma: Hyperchylomikronämie, "Fettinduzierte Hyperlipämie", Bürger-Grütz'sche Erkrankung.

Das Plasma dieser Patienten rahmt nach 8 bis 10 Stunden Stehen auf, d.h., es setzt sich eine Fettschicht an der Oberfläche ab. Die Triglyceride im Serum sind massiv erhöht (5000 - 10.000 mg/100 ml), das Cholesterin ist mäßiggradig erhöht. Das Cholesterin Triglycerid-Verhältnis ist kleiner als 0,2 und kommt nur bei dieser Erkrankung vor. In der Lipidelektrophorese findet man eine am Start liegende deutliche Chylomikronen-

bande, während α - und β -Lipoproteine vermindert sein könnten. Das prä- β -Lipoprotein hat eine schwankende Tendenz. Die Krankheit ist enzymatisch gekennzeichnet durch verminderte Aktivität des Enzyms Lipoproteinlipase, was auf einen hereditären Defekt hinweist. Die Therapie besteht in einer strikten Fettrestriktion auf maximal 30 g/die, am besten in der Form mittelkettiger Fettsäuren, welche direkt über den portalen Kreislauf unter Umgehung des Ductus thoracicus zur Leber transportiert werden.

Typ II Synonyma: Hyperbetalipoproteinämie, Hypercholesterinämie.

Es muß besonders darauf hingewiesen werden, daß bei dieser Störung das Plasma ganz klar ist, wenn isoliert das Cholesterin vermehrt ist (Typ IIa), evtl. etwas trübe, wenn zusätzlich die Triglyceride leicht erhöht sind (Typ IIb), wenn auch das Cholesterin-Triglycerid-Verhältnis weit größer als 1,5 ist. In der Lipidelektrophorese färbt sich die β -Bande verstärkt an, während die prä- β -Bande normal (Typ IIa) oder leicht erhöht ist (Typ IIb). Die meisten Patienten dieser Gruppen weisen schon im frühen Erwachsenenalter eine manifeste Koronarsklerose auf.

Nach Langer (70) liegt dem Typ eine Störung im Katabolismus der LDL zugrunde. Therapeutisch steht an erster Stelle die Cholesterinrestriktion auf weniger als 300 mg/Tag, evtl. kombiniert mit Gabe von Polyensäuren. Medikamentös werden Cholestyramin, welches die Gallensäuren im Darm vermehrt bindet, mit gutem Erfolg eingesetzt (63), ferner Nikotinsäure in einer Dosierung von 3 bis 6 g/die und D-Thyroxin, welches zur Zeit in hochge-reinigter Form (ohne L-Thyroxin) klinisch erprobt wird (Dosis 4 bis 8 mg/Tag).

Typ III Synonyma: broad- β -Hyperlipoproteinämie, Hypercholesterinämie + Hypertriglyceridämie.

Das Plasma ist trübe, es rahmt manchmal wie beim Typ I, jedoch in wesentlich geringerem Ausmaß auf. Cholesterin und Triglyceride sind erhöht, das Verhältnis liegt meist bei 1 (von 0,3 bis 2). In der Elektrophorese sind β - und prä- β -Bande zu einer breiten Bande verschmolzen und vermehrt. Die Diagnose dieses Typs erfolgt letzten Endes entweder mit der Ultrazentrifuge oder immunologisch (103), wobei diesem Typ ein flotierendes β -Lipoprotein als Besonderheit zuzuordnen ist. Die Chylomikronen können ebenfalls leicht vermehrt sein. Die Arteriosklerose manifestiert sich auch bei diesem Typ frühzeitig. Die Pathogenese ist bis jetzt noch nicht gesichert. Therapeutisch können Gewichtsreduktion und ähnliche Diät wie bei Typ IIa angewandt werden. Als zusätzliches Medikament wird Clofibrat (1,5 bis 2 g/die) empfohlen (71).

Typ IV Synonyma: Hyper-prä- β -Lipoproteinämie, endogene, "KH-induzierte" Hyperlipämie.

Das Plasma ist trübe, rahmt aber meist nicht auf. Die Triglyceride sind mäßig bis stark erhöht, das Cholesterin ist meist im Normbereich. Die prä- β -Bande ist verstärkt anfärbar. Auch dieser Typ soll in der Mehrzahl der Fälle zu einer vorzeitigen Arteriosklerose führen (42). Gewichtsabnahme ist bei diesen meist stark adipösen Menschen das Mittel der Wahl, gefolgt von der Medikation von Clofibrat und Nikotinsäurederivaten.

Typ V Synonyma: Hyperchylomikronämie + Hyper-prä- β -Lipoproteinämie, gemischt exogen-endogene Hyperlipämie, kalorisch induzierte Hyperlipämie.

Das Plasma ist ebenfalls trübe, es setzt sich außerdem eine Chylomikronenschicht an der Oberfläche ab. Das Plasmacholesterin ist erhöht, die Triglyceride sind extrem erhöht, das Cholesterin/TG-Verhältnis zwischen 0,15 und 0,6. In der Elektrophorese sieht man am Start eine Chylomikronenbande (ähnlich dem Typ I), zusätzlich eine Vermehrung der prä- β -Lipoproteine. Die Differentialdiagnose zwischen Typ I und Typ V ist bisweilen schwierig, weil die Chylomikronen bei beiden Typen über das Medium schmierern können. Rahmt das Plasma nach Stehen auf und ist der Rest des Plasmas klar, handelt es sich um einen Typ I. Dieser tritt schon im Kindesalter, der Typ V meist erst bei Erwachsenen auf. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Typ durch eine dekompensierte Stoffwechselsituation bei Typ IV zustande kommt. Diätetisch ist eine kohlenhydrat- und fettarme, eiweißreiche Kost, zuvor Gewichtsreduktion am Platz. Clofibrat und insbesondere Nikotinsäure als Pharmaka dienen als Bereicherung der Therapie (73).

Bezeichnung	Lipoprotein-muster	Plasma	Laborwerte	Klinik und äußere Merkmale	Arteriosklerose Risiko
Typ I		milchig trüb cremige Oberschicht bei klarer Unterphase	Triglyzeride $\uparrow\uparrow$ Cholesterin $\uparrow$ PHLA $\downarrow$	eruptive Xanthome Hepatosplenomegalie Lipaemia retinalis abdominelle Koliken	gering
Typ II		klar (IIa) leicht trüb (IIb)	Cholesterin $\uparrow$ Triglyzeride: normal (IIa) oder $\uparrow$ (IIb) PHLA normal	tendinöse Xanthome tuberosa Xanthome Cornealring	sehr hoch
Typ III		klar bis milchig trüb	Triglyzeride $\uparrow$ Cholesterin $\uparrow$ anormales β -Lipoprotein PHLA normal	„tubero-eruptive“ Xanthome tendinöse Xanthome planare Xanthome oft pathologische Glukosetoleranz	sehr hoch
Typ IV		klar bis milchig trüb	Triglyzeride $\uparrow$ Cholesterin: normal oder $\uparrow$ PHLA normal	Gelegentliche eruptive Xanthome und Hepatosplenomegalie oft pathologische Glukosetoleranz	hoch
Typ V		milchig trüb cremige Oberschicht bei trübem Unterstand	Triglyzeride $\uparrow$ Cholesterin $\uparrow\uparrow$ PHLA: normal oder $\downarrow$	eruptive Xanthome Hepatosplenomegalie Lipaemia retinalis abdominelle Koliken	gering

Abb. 3 Schematische Übersicht zur Differenzierung von Hyperlipoproteinämien (nach Fredrickson u. Mitarb.)

4. Therapieformen des Diabetes mellitus und deren Einfluß auf die verschiedenen Fettstoffwechselgrößen

Wie schon eingangs dargelegt, muß eine optimale antidiabetische Therapie auch auf eine Besserung der Hyperlipoproteinämie hinzielen, wenn sie effektiv genug sein soll; denn von einer guten Einstellung der Fett- und Kohlenhydratstoffwechselsteuerung erwartet man, daß die diabetische Angiopathie verhindert oder zum mindesten verzögert wird (28).

a) Diät

An erster Stelle der Behandlung soll in jedem Fall eine angemessene Diät stehen, welche bei Übergewicht kalorisch knapp bemessen sein soll, bis das Idealgewicht erreicht ist; sie soll etwa 20 % Eiweiß, die übrigen 80 % je zur Hälfte als Fett und Kohlenhydrat enthalten. Ist die Einstellung gut, überschreitet der postprandiale Glucosewert nach einer Stunde post cenam nicht 180 mg/100 ml, so daß die sogenannte Nierenschwelle nicht überschritten wird und somit keine Glucosurie statthat. Eine fettreiche Diät ist nach Glatzel (41) schlecht, weil eine solche eine Erhöhung der Serumlipide fördere, während eine kohlenhydratreiche Kost einen geringeren Anstieg jener zur Folge habe. Nach Eggstein (30) soll auch das an gesättigten Fettsäuren reiche tierische Fett von dem Verzehr ausgeschlossen und durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren pflanzlichen Ursprungs substituiert werden. Ist eine solche Diät allein nicht imstande, den Blutglucosespiegel in ausreichendem Maße zu senken, ist man gehalten, im Falle von Altersdiabetes zuerst zu einer oralen antidiabetischen Therapie überzugehen.

b) Sulfonylharnstoffderivate

Die Wirkung der Sulfonylharnstoffe, bekannt unter anderen als Tolbutamid, Carbutamid, Chlorpropamid und Glibenclamid, besteht darin, daß sie die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas stimulieren. So ist denn auch der Effekt auf den Glucose- und Fettstoffwechsel der gleiche, wie dies beim Insulin der Fall ist. Daneben wird möglicherweise das an das Plasmaeiweiß gebundene Insulin aus dieser Junktion herausgelöst und somit die Konzentration des freien Insulins im Serum erhöht. Es ist offensichtlich, daß beim absoluten Insulinmangel, wie es z. B. beim jugendlichen Diabetiker der Fall ist, der Einsatz der Sulfonylharnstoffe ohne Wirkung bleiben muß. Dennoch fanden Stone und Brown (111) in Versuchen am Rattenfettgewebe, daß Tolbutamid die Lipolyserate herabsetzte, obwohl

weder Insulin noch Glucose im Medium vorhanden waren. Dieser Effekt trat auch in vivo lange vor dem Absinken des Glucosespiegels in Erscheinung, so daß die Autoren dies als einen insulinunabhängigen, extrapankreatischen Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe deuteten. Einen weiteren von Insulin unabhängigen Mechanismus postulierte Eggstein (31), der beobachtete, daß unter SH-Gabe zwar der Blutzucker abfiel, jedoch der Pyruvat- und Laktatspiegel auch einen Abfall zeigten. Die Deutung dieser Befunde war dahingehend, daß Tolbutamid die Glycolyse zugunsten einer vermehrten Glycogenbildung in den Zellen supprimiert.

c) Biguanide

Sollte eine Einstellung des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen allein oder Insulin allein nicht gelingen, darf man auf die Verwendung eines Biguanids in Verbindung mit den eben genannten Pharmaka zurückgreifen (79); jedoch hat sich die alleinige Biguanidgabe nur in begrenztem Umfang bewährt. Verwendung finden heute Buformin, Phenformin und Metformin. Die klinische Anwendung beruht auf den folgenden Effekten (121):

Unter Biguanidgabe zeigt der Blutglucosespiegel nach oraler Glucosebelastung einen geringeren Anstieg als ohne Biguanidtherapie. Nach intravenöser Belastungsprobe trat diese Wirkung nicht in Erscheinung. Dies deutet darauf hin, daß Biguanid einen die enterale Resorption der Glucose verzögernden Effekt besitzt (Czyzcek). Auch eine mäßige Gewichtsabnahme wurde unter der Biguanidtherapie beobachtet, was ebenfalls für eine verminderte Resorption im Darm sprechen würde.

Dem ist entgegenzuhalten, daß die Biguanide beim Insulinmangeldiabetiker keine Wirkung zeigen. Creutzfeld et al. zeigten, daß beim menschlichen Pankreatektomiediabetes die erforderliche Insulindosis nach Biguanidgabe vermindert werden konnte (24). Außerdem steigert Biguanid die Glucoseaufnahme in die Muskel- und Fettzelle und deren Metabolisierung zu Pyruvat. Die Entfaltung dieser Wirkungen sind aber an das Vorhandensein von Insulin gebunden (8). Der Plasmaspiegel der FFA scheint durch Biguanidgabe nicht direkt beeinflußt zu werden (69). Die Aufnahme von FFA in die Leber wird durch Biguanid nicht verändert (107). Nach Ditschuneit et al. (29) soll die Biguanidgabe einen hemmenden Effekt auf die Fettsynthese ausüben. Auf der anderen Seite zeigte derselbe Autor, daß die durch ACTH induzierte Lipolyse sich im Gegensatz zu Insulin nicht durch Butylbiguanid aufheben läßt, es war also keine antilipolytische Wirkung vorhanden. Hingegen beobachteten Creutzfeld et al. einen signifikanten Abfall des Serumcholesterins und einen Anstieg der

FFA. Von Wichelow (118) wird eine vermehrte Insulinfixation in der Peripherie diskutiert. Außerdem sollen die Biguanide die Gluconeogenese hemmen und die periphere Glucose-utilisation fördern. Es scheint gerechtfertigt, der Meinung zu folgen, daß der tatsächliche Wirkungsmechanismus der Biguanide noch zu ungenügend erforscht ist, um exakte Aussagen treffen zu können.

d) Insulintherapie

Insulin ist immer dann indiziert, wenn alle vorher genannten Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden und zu keiner Besserung der Stoffwechsellage geführt haben. Insbesondere Patienten mit erheblicher Hyperglycämie, Glucosurie und Ketoacidose sind insulinbedürftig, gleichgültig, welchen Lebensalters sie sind. Alle Insuline wirken prinzipiell gleich, jedoch wird die Resorption durch verschiedene physikalische und chemische Veränderungen am Insulinmolekül verzögert und somit eine Depotwirkung erreicht.

e) Wirkungsweise von Clofibrat

Clofibrat wird im Organismus zur freien Säure verseift und ist in dieser Form wirksam. Es senkt insbesondere den Gehalt an prä- β -Lipoproteinen und ist wirksam bei Typ III bis V nach Frederickson. Es wird im Plasma an Albumin gebunden und verdrängt nach Thorpe (114) Thyroxin aus der Albuminbindung, welches in der Leber nach Westerfield eine Aktivitätserhöhung der Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase verursacht (94). Dies führt zu verminderter G-3-P-Konzentration. Maragoudakis (78) fand in vitro eine Hemmung der hepatischen Fettsäuresynthese nach Clofibrat auf der Stufe der Acetyl-CoA-Carboxylase.

Porcellati (89) sah ebenfalls in Leberpräparaten eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese.

Clofibrat änderte nach Segals (101) Meinung die Bildung oder Freisetzung von Lipoproteinen durch die Leber. Adams bestätigte dies, indem er nachwies, daß die Triglyceridbildung in der Leber vermindert ist (1). Scott (100) erzeugte durch Clofibrat eine 90 %ige Hemmung des Einbaus von Glycerin-3-Phosphat in Di- und Triglyceride, welche nicht kompetitiver Natur war. Ursache dafür ist nach Fallon und Adams eine Aktivitätsminderung der Acyl-CoA-Glycerin-3-Phosphat-Acyltransferase.

Auf der anderen Seite zeigte Nestel (87), daß die Aufnahme von Triglyceriden ins Fettgewebe durch das Medikament gefördert wird. Außerdem wird die Freisetzung von FFA aus

dem Fettgewebe gehemmt (6, 21), und zwar sowohl in vitro als auch in vivo. Greene (43) beobachtete eine Hemmung der Adenylcyclase. Nach Grundy (47) bewirkt das Medikament eine Cholesterinsenkung durch Förderung der Ausscheidung von Cholesterin im Stuhl und hemmt den gleichzeitigen kompensatorischen Anstieg der Cholesterinsynthese. Obwohl Cholesterin in geringerem Ausmaß gesenkt wird als die Triglyceride, empfiehlt der Autor dennoch die Langzeitverordnung, weil das Medikament nach dessen Meinung das Cholesterin aus dem Gewebe mobilisiert. Diese Menge an Einzelbefunden erklären noch nicht vollständig den Wirkungsmechanismus des Clofibrats.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. KRANKENGUT UND WISSENSCHAFTLICHE METHODIK

1. Beschreibung des Kollektivs

Dieser Arbeit liegen Untersuchungen an 471 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus (Einteilung bei 55 und 56) der Diabetesambulanz der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zugrunde.

Bei diesen Patienten wurden in Abständen von etwa drei Monaten im Nüchternserum die Blutzuckerwerte, Triglyceride, Cholesterinwerte und die Lipoproteinelektrophorese im Agarosegel durchgeführt.

Ferner wurden folgende Daten erfaßt:

Alter, Körpergröße, Gewicht, Gewichtsindex, Beginn der Erkrankung bei fast allen Patienten der systolische und diastolische Blutdruck, Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzuckerwert (12 Patienten waren nicht nüchtern zur Untersuchung erschienen), und nach diesen Blutzuckerwerten Festlegung der Einstellungsgüte (s.u.), ferner die Zuckerausscheidung im Urin pro 24 Stunden.

Triglyceridwerte bis 200 mg/100 ml wurden als noch im Normbereich befindlich beurteilt, ebenso die Cholesterinwerte bis 300 mg/100 ml. Cholesterinwerte zwischen 300 und 330 mg/100 ml lagen im Grenzbereich, während solche über 330 mg/100 ml als sicher pathologisch angesehen wurden.

Patienten mit Cholesterinwerten zwischen 300 und 330 mg/100 ml wurden von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen und weiterhin nicht mehr berücksichtigt, wodurch sich die Gesamtzahl der Patienten in allen folgenden Tabellen auf 398 Individuen beläuft.

Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 83 Jahren, es befanden sich in dem Kollektiv sowohl (wenige) Jugendliche, als auch zum größten Teil Diabetiker vom Erwachsenentyp.

Das Durchschnittsalter lag bei 55,9 Jahren. Untersucht wurden 188 Männer und 283 Frauen, das Verhältnis lag somit etwa bei 2 : 3, entsprechend 39,7 % Männer und 60,3 % Frauen.

Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs spiegelt die Tabelle 1 wieder.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß nur etwa 13 % des Gesamtkollektivs jünger als 40 Jahre alt waren, hingegen 87 % über 40 Jahre alt waren. In der Gruppe unter 40 Jahren waren die Männer signifikant häufiger als die Frauen, umgekehrt war es in der Gruppe über 60 Jahre. Bei den 40 bis 60-Jährigen bestand zwischen Männern und Frauen kein signifikanter

Unterschied in der Häufigkeit.

Die Zeitspanne, in der der Diabetes mellitus bis zum Zeitpunkt dieser Erhebung bekannt war, variierte vom neuentdeckten Diabetes mellitus bis zu einer Diabetesdauer von 32 Jahren.

Alter	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
> 40 J	17,7	9,6	12,9	51
40-60 J	39,9	33,3	35,9	143
> 60 J	42,4	57,1	51,2	204
% d. Gesamtsu.	39,7	60,3	100,0	398

$$\chi^2 = 10,06 \quad p < 1\%$$

Tabelle 1: Altersverteilung bei Männern und Frauen des untersuchten Kollektivs

Die Abhängigkeit der Diabetesdauer vom Geschlecht gibt Tabelle 2 wieder. Es konnte in diesem Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen gefunden werden.

Diabetesdauer in Jahren	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
0 - 1	24,7	24,6	24,6	98
2 - 5	24,0	29,2	27,1	108
6 - 10	22,8	22,9	22,9	91
11 - 15	17,1	16,3	16,6	66
> 15	11,4	7,0	8,8	35
% d. Ges. Su.	39,7	60,3	100,0	398

$$\chi^2 = 2,97 \quad \text{n.s.}$$

Tabelle 2: Beziehung zwischen der Dauer des Diabetes und Geschlechtsverteilung in % des Gesamtkollektivs

Nach 10-jähriger Diabetesdauer ist ein starker Abfall in der Frequenz der Manifestation zu verzeichnen, denn bei nur 25 % aller Diabetiker war die Laufzeit der Erkrankung länger als 10 Jahre.

Das Patientengut zeigte folgende Gewichtsverhalten bei der Erstuntersuchung:

Gewichtsindex	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
unter 1,15	34,2	16,2	23,4	93
1,15 - 1,29	32,3	17,5	23,4	93
1,30 - 1,49	24,0	30,4	27,8	111
über 1,49	9,5	35,9	25,4	101
% d. Ges. Su.	39,7	60,3	100,0	398

$$\chi^2 = 49,44 \quad p < 1\%$$

Tabelle 3: Aufgliederung des Kollektivs nach Gewichtsklassen

In unserem Kollektiv sind, wie Tabelle 3 zeigt, nur etwa ein Viertel aller Diabetiker normalgewichtig, drei Viertel jedoch z.T. stark übergewichtig. Die Tabelle gibt ferner darüber Auskunft, daß die Männer des Kollektivs ein günstigeres Gewichtsverhalten zeigten als die Frauen; denn mit steigendem Gewichtsindex nimmt der Anteil der übergewichtigen Männer ab, während der der Frauen in erheblichem Maße zunimmt. In den beiden unteren Gewichtsklassen sind die Männer signifikant häufiger vertreten als die Frauen, während die Frauen den signifikant größeren Anteil der stark übergewichtigen stellen.

Bezüglich des Blutdrucks läßt sich das Kollektiv folgendermaßen aufteilen (Tab. 4a und 4b):

RR systolisch	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
unter 140	32,6	10,3	19,1	67
140 - 179	47,8	51,2	49,8	175
180 und mehr	19,6	38,5	31,1	109
% d. Ges. Su.	39,4	60,6	100,0	351

$$\chi^2 = 31,63 \quad p < 1\%$$

Tabelle 4a: Verhalten des systolischen Blutdrucks im Gesamtkollektiv und getrennt nach Männern und Frauen

Nach dieser sehr strengen Festsetzung der Blutdrucknormalwerte waren nur rund 20 % des Gesamtkollektivs normoton, ca. 50 % leicht hyperton und 31,1 % ausgeprägt hyperton. Von diesen 31,1 % waren 23,4 % der Kranken Frauen und nur 7,7 % Männer, mit anderen Worten, drei Viertel aller hypertonen Diabetiker waren Frauen und nur ein Viertel der Männer hatte eine ausgeprägte Hypertonie. Diese Unterschiede in der Gruppe mit normalen Werten und den sicher Hypertonen sind zwischen Männern und Frauen statistisch signifikant.

Der diastolische Blutdruck zeigte ein ähnliches Verhalten wie der systolische in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung.

RR diastolisch	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
unter 80	15,2	7,5	10,5	37
80 - 99	65,2	57,3	60,4	212
mehr als 99	19,6	35,2	29,1	102
% d. Ges. Su.	39,4	60,6	100,0	351

$$\chi^2 = 12,65 \quad p < 1\%$$

Tabelle 4b: Prozentuale Verteilung der diastolischen Blutdruckwerte im Kollektiv

Auch bei dieser Aufgliederung bestanden dieselben signifikanten Unterschiede wie dies beim systolischen Blutdruck bereits erwähnt wurde.

In unserem Kollektiv wurden die Patienten teils mit Diät allein, teils mit oralen Antidiabetica sowie teils mit Insulin behandelt (vgl. Tab. 5). Danach ergibt sich, daß ca. ein Fünftel rein diätetisch, ca. ein Drittel mit Insulin und ca. die Hälfte mit oralen Antidiabetica eingestellt waren.

Behandlungsart	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)	gesamt (n)
Insulin	24,0	19,6	21,4	85
Insulin + Biguanid	11,4	10,8	11,0	44
Sulfonylharnstoff	23,4	25,8	24,9	99
SH + Biguanid	17,1	20,4	12,3	76
Biguanid	8,9	9,2	9,0	36
Diät	15,2	14,2	21,4	58

Tabelle 5: Zugehörigkeit der Diabetiker zu den einzelnen Behandlungsgruppen (in %) des Gesamtkollektivs

Statistische Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren nicht vorhanden, weshalb beide Gruppen folgend gemeinsam aufgeführt werden.

2. Klinische Test- und Laboratoriumsmethoden

a) Bestimmung der Blutglucose

Die Bestimmung des Glucosespiegels erfolgte nach dem von Werner (57) angegebenen Verfahren mit der GOD-Perid-Methode. Das Prinzip, zurückgehend auf Nixon und Hugget, besteht darin, daß die Glucose durch die Glucoseoxydase (GOD) unter Beteiligung von molekularem Sauerstoff unter Bildung von H_2O_2 zur Gluconsäure oxydiert wird. H_2O_2 oxydiert seinerseits einen chromogenen Sauerstoffacceptor mittels der Peroxydase zu einem photometrierbaren Farbstoff. Dabei werden ein ml URAC^R, bzw. (ca. 0,33 N) Perchlorsäure mit 0,1 ml Blut in ein 10 ml Zentrifugenglas pipettiert, wobei die Pipette durch mehrmaliges Aufziehen und Ausblasen zu spülen ist, mischen, 10 Minuten zentrifugieren oder filtrieren. Der Überstand bzw. das Filtrat wird zur Glucosebestimmung weiterverwendet. Man benötigt dazu die folgenden Reagentien:

Lösung 1: 9,1 mg Glucose/100 ml

Lösung 2: 0,1 M Phosphatpuffer pH 7

20 µg POD/ml

180 µg GOD/ml

1,0 mg ABTS/ml

Der Bestimmungsansatz wird wie folgt pipettiert:

	Leerwert	Standard	Probe
Aqua bidest	0,1 ml	-	-
Lösung 1	-	0,1 ml	-
Überstand nach Enteiweißung	-	-	0,1 ml
Lösung 2	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

Man mischt und läßt bei Raumtemperatur 25 bis 50 Minuten stehen. Dann werden die Extinktion der Probe und des Standards gegen den Leerwert bei 436 nm gemessen. Die Extinktion ist der Konzentration proportional. Die Berechnung der Glucosekonzentration

erfolgt zu:

$$c_{\text{Glucose}} \left[\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \right] = 100 \times \frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}}$$

Normbereich: 50 – 95 mg/100 ml

Es wurden zur Bestimmung die fertig zu beziehenden Biochemica-Test-Kombinationen der Firma Böhringer, Mannheim, verwendet.

b) Die Bestimmung der Triglyceride

Die Methode wurde von Eggstein und Kreutz (58) inauguriert. Im Prinzip besteht die Methode in einer enzymatischen Bestimmung des nach alkoholischer Verseifung der Triglyceride freiwerdenden Glycerins. Das Glycerin wird in Glycerin-1-Phosphat mittels ATP und Glycerokinase übergeführt. Das entstehende ADP wird mit Phosphoenolpyruvat und Pyruvatkinase zu ATP und Pyruvat umgesetzt. Das entstandene Pyruvat wird mit NADH_2 zu NAD und Lactat unter Katalyse der LDH umgesetzt. Der Abfall der Extinktion wird bei 366 nm gemessen.

Reagentien und Methode für die Verseifung der Triglyceride 0,5 n äthanolische KOH :
5,611 g technische KOH werden in 206 ml Äthanol p.A. gelöst, außerdem 0,1 m MgSO_4 :
2,408 g MgSO_4 wasserfrei in 200 ml H_2O gelöst.

Man verseift 0,2 ml Serum und 0,5 ml 0,5 n äthanolische KOH in einem gut verschlossenen Reagenzglas 30 Minuten bei 70°C , kühlt anschließend ab, setzt danach 1,5 ml 0,1 m MgSO_4 zu und mischt gut durch. Nun wird 10 Minuten lang zentrifugiert und der Überstand zur Bestimmung weiterverwendet.

Reagentien und Methode zur enzymatischen Glycerinbestimmung

Man benötigt 4 Reagenzlösungen:

Lösung 1: Triäthanolaminpuffer 0,15 m pH 7,6

2,26 g TRA-HCl und 0,035 g MgSO_4 werden in 50 ml H_2O gelöst, mit 1 n NaOH auf pH 7,6 eingestellt und auf 100 ml aufgefüllt.

Lösung 2: 0,03 g NADH, 0,04 g PEP-Na und 0,03 g $\text{ATP-Na}_2\text{H}_2$ werden in 10 ml 0,1 m TRA-Puffer pH 7,6 gelöst.

Lösung 3: LDH 5 mg/ml und PK 2 mg/ml im Verhältnis 1 : 1 gemischt.

Lösung 4: GK 1 mg/ml

Zum Test pipettiert man 0,5 ml Überstand

1,2 ml Lösung 1

0,05 ml Lösung 2

0,03 ml Lösung 3 in eine Küvette, mischt und läßt 10 Minuten

bei Raumtemperatur stehen. Dann liest man die Extinktion E_1 bei 366 nm ab. Nun werden

0,01 ml Lösung 4 zugesetzt und nach weiteren 10 Minuten die Extinktion E_2 ermittelt.

Von der errechneten Differenz $E_2 - E_1$ wird noch die Extinktion des Leerwertes subtrahiert

und man erhält so E_3 . Auf diese Weise ermittelt man das Gesamtglycerin des Serums.

Unter Hinzuziehung eines Korrekturfaktors errechnet sich der Triglyceridgehalt der Probe bei einem mittleren Molekulargewicht der TG von 885 zu

$$E_3 \times 1008,9 = \text{TG mg/100 ml}$$

Normalwerte bis 200 mg/100 ml.

c) Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte nach der Zak'schen Methode (59)

Das Prinzip besteht darin, daß das im Serum enthaltene Cholesterin durch Zusatz von FeCl_3 in einen rotvioletten Farbstoff übergeführt und dessen Extinktion bei 546 nm gemessen wird.

Reagenzien und Methode

- Destilliertes Chloroform/Methanolgemisch im Verhältnis 2 : 1

- 96%ige Essigsäure

- 10%ige wässrige FeCl_3 -Lösung

10 g FeCl_3 auf 100 ml H_2O , davon 2 ml FeCl_3 in 200 ml konzentrierte H_2SO_4 auflösen.

Die Lösung muß frisch bereitet werden.

- Standardlösung

Von einer Stammlösung, welche 33,33 mg Cholesterin in 100 ml Eisessig enthält, wird eine Verdünnung von 1 : 10 hergestellt und von dieser Lösung 3 ml als Standardlösung zur Bestimmung eingesetzt. Der Standard enthält 100 µg Cholesterin/3 ml Eisessig.

0,2 ml Serum werden mit 5 ml Chloroform/Methanol extrahiert und das Lösungsmittel bei

70° C etwa 15 Minuten verdampft. Der Rückstand wird mit N_2 abgeblasen und dann in

3 ml Eisessig gelöst, wobei das Gemisch im heißen Wasserbad belassen wird. Nach kurzer Zeit wird auf 25° C abgekühlt und dann werden unter Konstanthaltung der Temperatur

2 ml FeCl_3 -Reagenz hinzugefügt, gut gemischt und etwa 45 Minuten bei 25°C inkubiert. Dann werden Standard und Probe gegen einen Leerwert gemessen. Der Gehalt der Analyse an Cholesterin ermittelt sich zu

$$\text{Cholesterin [mg/100 ml]} = \frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 260$$

Normalwerte bis 300 mg/100 ml.

d) Die Lipoproteidelektrophorese wurde in Agarosegel nach Rapp und Kahlke (60) durchgeführt

Reagentien:

- Instant-Gel A-08-82 pH8,2 reinst mit Na-Phosphat-Barbitalpuffer gemischt
- Rinderalbumin 25 %
- Humanalbumin, gefärbt mit Bromphenolblau + Vitamin B_{12}
- Barbital-Na-Phosphatpuffer p.A. pH8,2 0,05 m alle von Fa. Serva, Heidelberg, hergestellt
- Sudanschwarz 2 g auf 1000 ml 60%igen Äthylalkohol gelöst
- Als Trenneinrichtung wird das UG I-Gerät der Fa. Desago, Heidelberg, verwendet.

Herstellung des Agarosegels

0,8 g Instant-Gel werden mit 100 ml aqua dest. vermischt, kurz aufgekocht und dann auf 50°C abgekühlt. Man gibt 1 ml 25%iges Rinderalbumin hinzu. Die Konzentration der Agarose beträgt 0,8 %, die des Puffers 0,05 % pH8,2.

Glasplatten werden mit dem Agarose-Gel beschichtet und zwei Auftragsreservoirs ausgestanzt, das eine für die Probe, das andere für das zur Kontrolle des Fortganges der Trennung benötigte gefärbte Humanalbumingemisch.

Auftragen des Serums und Durchführung der Elektrophorese

0,5 ml Serum wird mit 0,5 ml flüssigem Agar in 50°C Wasserbad gemischt und 0,02 ml von diesem Gemisch in das Reservoir eingefüllt und mit Agar verschlossen. Die Platten werden auf die mit Leitungswasser betriebenen Kühlblöcke aufgesetzt. Die Trennung erfolgt für etwa 2 Stunden bei 160 - 170 Volt. Das Ende der Trennung wird durch die Position des gefärbten Humanalbumins angezeigt. Die Gelschicht wird nach Entfernung aus dem Puffer mit 5%iger Essigsäure 30 Minuten lang überschichtet und danach vorsichtig mit aqua dest. abgespült. Nachdem über Nacht in aqua dest. gewässert wurde, wird die

Platte bei 80 - 90° C im Trockenschrank getrocknet.

Färbung und Beurteilung

Nun wird mit alkoholischer Sudanschwarzlösung 2 Stunden lang gefärbt und anschließend für 1 - 2 Minuten mit 60 %igem Äthanol entfärbt. Nach Lufttrocknung können die Platten beurteilt werden.

e) Die Ermittlung des Gewichtsindexes erfolgte nach Schall (61)

Dieser Index ist definiert als Quotient aus Ist-Gewicht durch Soll-Gewicht. Das Soll-Gewicht wurde ermittelt durch die für die jeweilige Körpergröße gültigen Idealgewichte aus den Metropolitan-Life-Insurance-Company Tabellen, in denen der Mittelwert mit mittelschwerem Knochenbau zugrunde gelegt wurde (62). Beurteilung wie folgt:

- kleiner als 1,15 normalgewichtig
- 1,15 bis 1,29 mäßig übergewichtig
- 1,30 bis 1,49 mittelgradig übergewichtig
- 1,50 und mehr ausgeprägt übergewichtig

f) Die Beurteilung der Einstellungsgüte des Diabetes nach dem Nüchternblutzuckerwert erfolgte zu:

Einstellungsgüte	gut	mittel	schlecht
Tablettenbehandlung	bis 120 mg/100 ml	121-160	> 160
Insulinbehandlung	bis 140 mg/100 ml	141-180	> 180

Wurde ein postprandialer Wert ermittelt, wurde in allen Gruppen zu den festgesetzten Grenzwerten 20 mg/100 ml zugegeben, um eine gleiche Einstufung zu erhalten, d.h., ein postceneraler Wert bis 140 mg/100 ml bei Tablettenbehandlung bzw. 160 mg/100 ml bei Insulinbehandlung berechnete noch zu der Einstufung "gute Stoffwechselführung".

Statistische Methodik

Zur Beschreibung des Materials wurde für einige Parameter Mittelwert und Standardabweichung verwendet. Waren für den Parameter mehrere Gruppen zu vergleichen, so wurde das Verfahren der Varianzanalyse benutzt. Wurde mit der einfachen Varianzanalyse ein

Mittelwertunterschied festgestellt, sollte der Test nach Scheffé die Unterschiede lokalisieren. Das Verfahren der Regression wurde benutzt, um lineare Zusammenhänge zwischen je zwei Variablen zu bestimmen. Der dabei errechnete Korrelationskoeffizient r ist ein Maß für die Straffheit des linearen Zusammenhangs. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde der Wert als statistisch auffällig bezeichnet, bei $p < 0,01$ war der Wert statistisch signifikant.

Stehen drei Größen in gegenseitigem linearen Zusammenhang, so wird der Korrelationskoeffizient zwischen zweien von ihnen auch von der Beziehung zur dritten beeinflusst. Rechnerisch wird der Einfluß ausgeschaltet, wenn man den partiellen Korrelationskoeffizienten berechnet.

Nicht immer ist es möglich, das Material durch Mittelwerte zu beschreiben. Qualitative Merkmale werden durch Häufigkeiten beschrieben.

Zwei zu vergleichende Reihen könnte man durch die Differenz der Häufigkeiten beschreiben. Allgemein wird bei Häufigkeiten eine zusammenfassende Meßzahl gebildet, die es gestattet, die Unterschiede zu prüfen. Dies geschieht mit dem χ^2 -Verfahren.

II. ERGEBNISSE

1. Beziehungen zwischen Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht, Blutdruck, Nüchternblutzucker, Blutfettkonzentration und Lipoproteinmuster

a) Von den 471 Personen wurden bei 63,5 % normale Triglyceridwerte (= TG) gefunden, hingegen bei 36,5 % erhöhte Neutralfette bestimmt.

60,3 % der Patienten hatten normale Cholesterinwerte (= Chol), bei 15,5 % der Patienten lag die Höhe des Cholesterinspiegels zwischen 300 und 330 mg/100 ml, bei 24,2 % der Patienten war der Cholesterinspiegel über 330 mg/100 ml erhöht. Die Einteilung wurde deshalb so gewählt, um die grenzwertig erhöhten Cholesterinwerte zwischen 300 und 330 mg/100 ml zu eliminieren, damit nur Patienten mit sicher pathologischem und sicher normalem Cholesterinspiegel in das Kollektiv aufgenommen wurden. Durch diese Elimination wurde die prozentuale Verteilung der TG-Werte nur unerheblich verschoben.

b) Nach Elimination dieser 73 Patienten (15,5 %) mit grenzwertigem Cholesterinspiegel blieben 398 Patienten übrig, welche nach Höhe der Cholesterinwerte so aufgeteilt wurden, daß eine Gruppe mit Werten unter 300 und eine mit Werten über 330 mg/100 ml entstand. Die Mittelwerte der verschiedenen Meßgrößen der so gebildeten Untergruppen sind in Tabelle 5a - 5c zusammengestellt. Während alle Variablen wie Alter, Größe, Gewicht, Gewichtsindex und Blutdruck in beiden Untergruppen im Mittel nur wenig voneinander abweichen, liegt der Blutzuckerwert im Schnitt um 11 mg/100 ml in der Gruppe mit Hypercholesterinämie höher (nicht signifikant). Am auffälligsten jedoch verhält sich der Triglyceridspiegel. Während bei der Gruppe mit normalen Cholesterinwerten der TG-Spiegel im Durchschnitt bei ca. 167 mg/100 ml liegt, ist er in der Gruppe mit erhöhten Cholesterinwerten auf 343 mg/100 ml, also statistisch signifikant über das Doppelte angestiegen.

Trennt man beide Gruppen noch nach Geschlecht, werden weitere Unterschiede offensichtlich. In beiden Untergruppen liegt der Gewichtsindex der Männer um ca. 20 % niedriger als der der Frauen, ebenso ist der systolische Blutdruck im Mittel bei den Frauen um etwa 20 mm Hg höher (Tabelle 5b). Die Unterschiede im Gewichtsindex bei Männern und Frauen sind signifikant in den beiden Gruppen. Der Blutdruckunterschied zwischen Männern und Frauen ist signifikant nur in der Gruppe "Chol<300".

	Chol < 300			Chol > 330 mg/100 ml		
	$\bar{x}$	s_x		$\bar{x}$	s_x	
Alter	55,9	+	15,6	58,1	+	10,9
Gewichtsindex	1,33	+	0,27	1,36	+	0,24
RR syst mm Hg	160,2	+	28,9	164,6	+	26,5
RR diast mm Hg	88,9	+	14,2	91,7	+	13,2
NBZ mg/100 ml	162,9	+	65,8	173,9	+	64,4
TG mg/100 ml	166,6	+	107,1	343,2	+	453,5
Chol mg/100 ml	237,9	+	38,0	393,8	+	75,0

Tabelle 5a: Mittelwerte einiger Variablen im Gesamtkollektiv bei normalen und erhöhten Chol-Werten

	Chol < 300				Chol > 330			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
Alter	52,7	± 16,1	58,3	± 14,8	56,5	± 12,8	58,8	± 9,9
Gew. Ind.	1,22	± 0,21	1,41	± 0,28	1,22	± 0,17	1,42	± 0,24
RR syst	148,1	± 24,9	169,4	± 28,4	158,5	± 28,9	167,1	± 25,3
RR diast	85,5	± 13,6	91,6	± 14,1	89,0	± 15,4	92,9	± 12,1
NBZ	155,5	± 64,9	168,2	± 66,2	167,2	± 56,9	176,8	± 67,6
TG	166,4	± 111,2	166,8	± 104,3	403,2	± 492,5	316,6	± 435,8
Chol	238,3	± 38,2	237,6	± 37,9	391,5	± 94,0	394,8	± 65,4
n = 398	n = 123		n = 161		n = 35		n = 79	

Tabelle 5b: Mittelwerte wie bei Tab. 5a, jedoch getrennt nach Männern und Frauen

Im Nüchternblutzucker (= NBZ) zeigen sich keine signifikanten Geschlechtsdifferenzen. Bei den TG ist eine beachtenswerte Tendenz insofern zu verzeichnen, als in den Gruppen mit normalen Cholesterinwerten der Triglyceridspiegel bei Männern und Frauen den gleichen Mittelwert aufweisen (166 mg/100 ml), während in der Gruppe mit erhöhten Chole-

sterinwerten die Männer einen um etwa 87 mg/100 ml höheren Triglyceridspiegel als die Frauen vorzuweisen haben. Wegen der hohen Streuung der Werte ist ein Unterschied statistisch nicht nachweisbar.

Vergleicht man jedoch die Mittelwerte der genannten Meßgrößen getrennt nach Geschlechtern, aber ohne Unterteilung nach Chol-Werten größer 330 oder kleiner 300 mg/100 ml, so ergibt sich bei etwa gleichem Triglyceridspiegel ein bei den Frauen um 17 mg/100 ml höherer Cholesterinspiegel. Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant, erreicht aber beinahe das 5 %-Niveau. Vgl. dazu Tab. 5c. Auch bezüglich Gewichtsindex, NBZ, systolischen und diastolischen Blutdruck (= BD) weisen die Frauen durchweg höhere Mittelwerte auf. Diese Variablen sind statistisch signifikant zwischen Männern und Frauen verschieden, mit Ausnahme des NBZ, welcher nur knapp unter dem 5 %-Signifikanz-Niveau liegt.

	Männer		Frauen		gesamt	
	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
Alter	53,5	± 15,5	58,5	± 13,4	56,5	± 14,4
Gew. Index	1,22	± 0,20	1,41	± 0,27	1,34	± 0,26
RR syst	150,4	± 26,1	168,6	± 27,3	161,4	± 28,2
RR diast	86,2	± 14,0	92,1	± 13,5	89,8	± 13,9
NBZ	158,2	± 63,2	171,0	± 66,6	166,0	± 65,5
TG	218,8	± 268,1	216,1	± 272,5	217,2	± 270,4
Chol	272,2	± 84,4	289,4	± 88,5	282,6	± 87,2
	n = 158		n = 240		n = 398	

Tabelle 5c: Mittelwerte im Gesamtmaterial und getrennt nach Männern und Frauen (ohne Chol 300 - 330)

c) Um die erhöhten Fettwerte einer Klassifizierung unterziehen zu können, wurde bei allen Patienten der Lipoproteinelektrophoresetyp (= LE) nach Frederickson bestimmt. Dabei zeigte sich das folgende Verteilungsmuster, aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen und im Gesamtkollektiv (Tabelle 6).

LE-Typ	Ila	IIb	III	IV	V	nicht beurteilbar	normal
Männer n = 158	9,5	7,0	-	28,5	1,9	-	53,1
Frauen n = 240	13,3	13,3	0,4	22,1	0,8	2,5	47,6
%	11,8	10,8	0,3	24,6	1,2	1,5	49,8
Gesamt n = 398	47	43	1	98	5	6	198

$$\chi^2 = 12,44 \quad p < 1\%$$

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der LE-Typen im Gesamtmaterial und getrennt nach Männern und Frauen

Wie aus der Tabelle offensichtlich wird, ist ein Auftreten des Typs I, wie es wegen der Seltenheit desselben zu erwarten war, nicht zu verzeichnen. Der Typ III kam nur einmal bei 398 Patienten vor, ist allerdings immunologisch oder in der Ultrazentrifuge nicht gesichert worden. Der Typ V imponierte 5 mal, entsprechend 1,2 % des Gesamtkollektivs. Die Einstellungsgüte war bei dreien dieser Patienten schlecht, bei 2 Patienten mittel und nur bei einem Patienten gut. Nach Besserung der Stoffwechsellage wurde meist ein Übergang in Typ IV beobachtet. Bei 1,5 % der Fälle konnte der Typ nicht sicher beurteilt werden. Alle diese Fälle wurden von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen. Am häufigsten fand sich der Typ IV mit 24,6 % des Gesamtmaterials, während Typ Ila mit 11,8 % und Typ IIb mit 10,8 % nicht ganz so häufig auftraten. Nur etwa die Hälfte aller Patienten hatte ein normales Lipoproteinverteilungsmuster im Serum. Nach Aufschlüsselung in Männer und Frauen haben dabei die Frauen häufiger eine pathologische Lipoproteinelektrophorese als die Männer. Auch die Typenverteilung zeigte einige Unterschiede insofern, als die Typen Ila und IIb bei Frauen etwas häufiger auftraten, während der Typ IV bei den Männern etwas überwog. Die Unterschiede bei den Typen Ila und IV zwischen Männern und Frauen waren statistisch nicht signifikant, aber der Typ IIb war bei Frauen signifikant häufiger als bei den Männern unseres Kollektivs.

d) Nachdem die Häufigkeit der einzelnen Typen im Gesamtmaterial feststand, wurde die Beziehung verschiedener Faktoren und Verteilung der Lipoproteinelektrophoresetypen geprüft. Der erste Versuch bestand darin, eine Relation zwischen der Zeitdauer des Bekannt-

seins eines Diabetes und dem Lipidelektrophoresetyp zu finden. Es wurde eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen (Tabelle 7).

Dauer in Jahren	IIa	IIb	IV	o.B.	gesamt (n)	%
< 1	9,4	15,6	28,1	47,0	64	16,5
1 - 4	11,1	10,3	24,0	55,0	117	30,4
5 - 9	11,6	11,6	27,9	48,7	86	22,3
> 10	15,1	9,3	23,6	52,0	119	30,8
% der Gesamtsumme	12,2	11,1	25,4	51,3	386	

$$\chi^2 = 4,32 \text{ n.s.}$$

Tabelle 7: Beziehung zwischen Diabetesdauer und Lipoproteinelektrophoresetyp (in %)

Dabei scheint sich abzuzeichnen, daß der Typ IIa mit zunehmender Dauer des Bekanntseins dieser Krankheit einen leichten Häufigkeitsanstieg zeigt. Die Typen IIb und IV zeigen einen leichten Abfall. Eine statistische Sicherung dieser Befunde gelingt aber nicht. Weiterhin wurde auch die Beziehung zwischen der Dauer des Diabetes und dem Alter der Patienten beurteilt (Tabelle 8).

Diabetes dauer	unter 40 J.	Alter 40 - 60 J.	über 60 J.	gesamt %	gesamt (n)
0 - 1	4,0	9,0	11,5	24,6	98
2 - 5	3,8	13,1	10,3	27,2	108
6 - 10	2,8	7,1	13,1	22,8	91
11 - 15	1,0	5,0	10,5	16,6	66
> 15	1,2	1,9	5,8	8,8	35
% der Gesamtsumme	12,8	35,9	51,3	100,0	398

$$\chi^2 = 19,82 \quad p < 5\%$$

Tabelle 8: Beziehung zwischen Diabetesdauer und Patientenalter

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß in allen Altersgruppen eine über 15-jährige Diabetesdauer sehr viel seltener vorkommt als eine 1 - 10-jährige Diabetesdauer. Ferner er-

kennt man, daß mit zunehmendem Lebensalter auch der Anteil der Diabetiker stufenweise zunimmt. Bei den über 60-Jährigen haben auffällig mehr Diabetiker einen mehr als 10 Jahre bestehenden Diabetes, was ein Indiz dafür sein könnte, daß der Diabetes, der bei älteren Leuten beobachtet wird, milder verläuft. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,227$) zwischen Alter und Diabetesdauer bei Männern, nicht aber bei Frauen; im Gesamtkollektiv ist die Korrelation nur statistisch auffällig ($r = 0,151$).

In Tabelle 9 sind Beziehungen zwischen Lebensalter und Häufigkeit pathologischer Lipoproteinmuster dargestellt. Mit zunehmendem Alter steigt die Zahl der pathologischen Lipidwerte und pathologischen Lipoproteinmuster kontinuierlich an. Der einzige Unterschied in der Typenverteilung zwischen den Geschlechtern findet sich in der Gruppe der über 60-Jährigen, wo der Typ IV bei Männern statistisch auffällig häufiger ist als bei gleichaltrigen Frauen. Dieser Typ zeigt prozentual eine größere Zunahme mit dem Alter als die Typen IIa und IIb. Er ist bei über 40-Jährigen statistisch auffällig häufiger vertreten als bei Männern unter 40 Jahren. Beim weiblichen Geschlecht läßt sich dieser Unterschied nicht nachweisen. Die Steigerungsraten der Typen IIa und IIb sind bei beiden Geschlechtern nicht verschieden.

Alter	IIa	IIb	IV	o.B.	gesamt %	gesamt (n)
< 40	7,1	7,1	14,4	71,4	7,0	28
♂ 40-60	9,5	4,8	20,6	65,1	15,8	63
> 60	10,4	8,9	41,8	39,8	16,9	67
%	9,5	7,0	28,5	55,0	39,7	158
< 40	8,7	4,3	13,0	74,0	5,8	23
♀ 40-60	11,2	13,8	25,0	50,0	20,1	80
> 60	15,3	14,6	21,9	48,2	34,4	137
%	13,3	13,3	22,1	51,3	60,3	240
< 40	7,7	5,9	13,7	72,7	12,8	51
♂ 40-60	10,5	9,8	23,1	56,6	35,9	143
♀ 40-60	13,7	12,8	28,4	45,1	51,3	204
%	11,8	10,8	24,6	52,8	100,0	398

$$\chi^2 = 14,28$$

$$p < 5 \%$$

$$\chi^2 = 6,35$$

$$n.s.$$

$$\chi^2 = 13,77$$

$$p < 5 \%$$

Tabelle 9: Beziehung zwischen Patientenalter und Lipoprotein-elektrophoresetyp

Die Zunahme pathologisch veränderter Serumlipide ist jedoch nicht nur vom Lebensalter abhängig, sondern auch von der Höhe des Blutzuckerspiegels im Nüchternserum. Als Kriterium kann die durch den NBZ gekennzeichnete Einstellungsgüte herangezogen werden (Tabelle 10).

Typ IV nimmt mit Verschlechterung der Einstellungsgüte an Häufigkeit bei beiden Geschlechtern zu. Dies trifft jedoch nicht für den Typ IIa zu, welcher bei den Geschlechtern keine Zunahme mit verschlechterter Stoffwechselsituation zeigt. Bei den Männern unseres Kollektivs läßt sich die Zunahme der Typen im Bezug auf die Einstellung statistisch nicht sichern, bei den Frauen nehmen die Typen IIb und besonders IV bei schlechter Einstellung statistisch auffällig zu. Im Gesamtmaterial nimmt der Typ IV signifikant zu, ebenso der Typ IIb. Außerdem kann man aus Tabelle 10 ersehen, daß im Gesamtkollektiv bei guter Einstellung eine normale LE signifikant häufiger vorkommt als bei schlechter Einstellung. Dabei ist außerdem von Bedeutung, daß die Frauen im allgemeinen schlechter mit der Führung des Metabolismus zurechtkommen als die Männer, denn von letzteren waren etwa 38 % schlecht eingestellt, bei den Frauen betrug dieser Prozentsatz etwa 47.

Einstellungsgüte	IIa	IIb	IV	o. B.	gesamt %	gesamt (n)
1	10,2	5,1	18,7	66,0	15,3	59
♂ 2	10,8	8,1	29,8	51,3	9,6	37
3	8,5	8,5	39,0	44,0	15,3	59
%	9,7	7,1	29,0	54,2	40,2	155
1	14,7	8,2	11,5	65,6	15,8	61
♀ 2	14,5	17,8	19,4	48,3	16,0	62
3	13,0	14,8	31,2	40,8	28,0	108
%	13,9	13,9	23,0	49,2	59,8	231
♂ 1	12,5	6,7	15,0	65,8	31,1	120
+ 2	13,1	14,2	23,2	49,5	25,6	99
♀ 3	11,4	12,6	34,2	41,8	43,3	167
%	12,2	11,1	25,4	51,3	100,0	386

$$\chi^2 = 7,62$$

n.s.

$$\chi^2 = 14,43$$

p < 5 %

$$\chi^2 = 21,61$$

p < 1 %

Tabelle 10: Beziehung zwischen Einstellungsgüte und LE-Typ

Weiterhin geht aus Tabelle 10 hervor, daß 120 Patienten (31,1 %) eine gute Stoffwechselführung hatten, 99 (25,6 %) eine mittelmäßige und 167 (43,3 %) einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus hatten. Die Gründe für eine solch ungünstige Häufung in der Klasse der schlecht eingestellten Diabetiker sind wohl sicher mehrere, von denen der wichtigste eine mangelhafte Disziplin bei dem größten Teil der Patienten zu sein scheint.

e) Außer den Beziehungen der mehr pauschal klassifizierenden Lipoproteinelektrophorese-mustern zu anderen Faktoren interessieren auch die Zusammenhänge zwischen der Höhe der jeweils ermittelten Chol-, TG-Spiegel und Blutzuckerhöhe und anderen Größen.

Alter	n	%	NBZ		TG		Chol	
Männer	158		$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
< 40	28	17,7	177,7 $\pm$	79,1	135,5 $\pm$	77,2	242,0 $\pm$	58,3
40-60	63	39,9	155,8 $\pm$	57,7	242,0 $\pm$	377,3	276,4 $\pm$	76,3
> 60	67	42,4	151,8 $\pm$	59,6	232,0 $\pm$	176,5	281,0 $\pm$	97,6
Frauen	240							
< 40	23	10,4	188,3 $\pm$	72,4	285,7 $\pm$	727,8	261,7 $\pm$	110,7
40-60	80	33,4	166,6 $\pm$	73,8	245,2 $\pm$	241,8	296,0 $\pm$	84,1
> 60	137	57,2	170,9 $\pm$	61,1	187,5 $\pm$	93,1	290,1 $\pm$	86,8

Tabelle 11: Mittelwerte von NBZ, TG und Chol in Abhängigkeit vom Lebensalter

In Tabelle 11 sind die Beziehungen zwischen den genannten Stoffwechselgrößen und dem Lebensalter dargestellt. Der Nüchternblutzucker ist in diesem Kollektiv sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter 40 Jahren durchschnittlich höher als bei jenen über 40 Jahren. In der Gruppe der über 60-Jährigen ist bei den Frauen der NBZ statistisch auffällig höher als bei gleichaltrigen Männern. Der Abfall des NBZ mit steigendem Lebensalter bei Männern ist statistisch auffällig, nicht dagegen bei den Frauen. Die mittleren Triglyceridwerte steigen mit zunehmendem Altern bei Männern stark an, im Alter von 40 - 60 Jahren sind sie bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch. In der Gruppe über 60 Jahren sind die Neutralfette bei Frauen wesentlich niedriger als bei den Männern ($p < 0,05$). Die Cholesterinwerte zeigen mit steigendem Lebensalter bei Männern einen Anstieg bis etwa

zum 60. Lebensjahr, danach steigen sie nur noch wenig an. Auch bei Frauen ist dieser Anstieg zu erkennen, es zeigt sich aber im Gegensatz zu den Männern nach dem 60. Lebensjahr ein leichter Abfall. Die Werte liegen jedoch bei Frauen im Mittel höher als bei gleichaltrigen Männern. Die Unterschiede beim Cholesterin sind wegen der hohen Streuung statistisch nicht zu sichern, entsprechen aber dem bekannten Altersgang der Cholesterolwerte.

f) Nachdem die Beziehung zwischen Alter und Fettspiegeln überprüft war, wurde versucht, auch einen Zusammenhang zwischen NBZ und Fettwerten in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes festzustellen.

Aus Tabelle 12 wird deutlich, daß der NBZ sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit der Dauer des Diabetes mellitus ansteigt. Die Mittelwerte zwischen einjähriger Dauer und bei mehr als fünfjähriger Dauer sind bei Männern auffällig und bei Frauen sogar signifikant voneinander verschieden. Der NBZ nimmt dabei im Laufe von 10 - 15 Jahren um 30 bis 40 mg/100 ml im Mittel zu. Im Gesamtmaterial ist die Korrelation signifikant ($r = 0,185$). Die benötigte Insulindosis ist ebenfalls auffällig korreliert mit der Diabetesdauer, aber nur bei Männern ($r = 0,265$), ebenso mit dem TG-Spiegel im Gesamtmaterial. Der NBZ in der Gruppe unter einem Jahr Diabetesdauer ist bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen.

Dauer	n	%	NBZ		TG		Chol	
			$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
Männer	158							
< 1 J.	25	15,8	126,1	± 46,5	190,0	± 111,0	249,1	± 43,8
1-4 J.	48	30,4	149,0	± 65,8	294,2	± 439,5	285,2	± 116,5
5-9 J.	31	19,6	173,2	± 61,2	190,9	± 156,6	275,7	± 77,2
>10 J.	54	34,2	172,0	± 63,1	181,2	± 121,0	269,4	± 66,3
Frauen	240							
< 1 J.	40	16,7	161,6	± 53,3	221,8	± 154,0	302,1	± 98,2
1-4 J.	76	31,7	153,8	± 62,5	238,9	± 413,3	286,2	± 101,4
5-9 J.	57	23,8	175,0	± 57,0	230,0	± 235,1	287,5	± 68,1
>10 J.	67	27,8	193,0	± 79,5	175,1	± 106,5	286,9	± 83,3

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung für NBZ, TG und Chol in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Die Triglyceridwerte zeigen bei den Männern eine relative Konstanz mit Ausnahme der Gruppe mit einer Dauer von 1 bis 4 Jahren nach Entdeckung, in welcher die Triglyceridwerte stark erhöht sind (offenbar durch Hinzutreten einiger Exzessivwerte, wie die große Streuung beweist). Wegen der großen Schwankungsbreite ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen aber nicht nachweisen. In der Gruppe von über 10-jähriger Diabetesdauer fand sich wiederum ein leichter Abfall der TG. Bei den Frauen ist die Tendenz dieselbe wie bei den Männern. Die Mittelwerte waren, bedingt durch teils sehr hohe Standardabweichungen, weder in den einzelnen Altersgruppen, noch zwischen Männern und Frauen, statistisch auffällig unterschiedlich.

Die Cholesterinwerte zeigen bei Männern einen Anstieg mit der Erkrankungsdauer, beim weiblichen Geschlecht sind diese sehr konstant, mit Ausnahme der Gruppe der frisch entdeckten Diabetiker, die einen etwas höheren Cholesterinspiegel aufweisen.

g) Ein sehr wichtiger Faktor, welcher Einfluß auf die Serumfette nimmt, ist das Gewicht, hier ausgedrückt durch den Gewichtsindex nach Schall. Korpulente Menschen neigen häufiger zu Diabetes als schlanke. Es wurde daher geprüft, welche Abhängigkeit zwischen den Serumsiegeln von NBZ und Lipiden und dem Gewichtsverhalten besteht (Tab. 13).

Gew. Index	n	%	NBZ		TG		Chol	
Männer	158		$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
< 1,15	54	34,2	172,7	+ 71,2	135,3	+ 94,0	260,5	+ 67,9
1,15-1,29	51	32,3	142,2	+ 56,8	217,7	+ 186,6	265,4	+ 58,9
1,30-1,49	38	24,0	151,3	+ 60,4	292,2	+ 440,5	289,8	+ 122,4
> 1,50	15	9,5	173,0	+ 45,9	337,8	+ 280,2	292,9	+ 91,5
Frauen	240							
< 1,15	39	16,3	170,7	+ 78,7	123,7	+ 65,6	271,8	+ 90,8
1,15-1,29	42	17,5	185,3	+ 69,0	183,8	+ 113,7	299,7	+ 95,6
1,30-1,49	73	30,4	156,3	+ 68,3	244,7	+ 220,9	295,2	+ 82,6
> 1,50	86	35,8	176,2	+ 56,7	249,6	+ 391,2	287,3	+ 89,1

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichung von NBZ, TG und Chol vom Gewichtsindex

Der Nüchternblutzucker wird durch das Gewicht der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Er zeigt lediglich zwischen Männern und Frauen in der Gruppe mit mäßigem Übergewicht signifikante Unterschiede. Die Triglyceridspiegel zeigen einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Gewichtsindex. Bei Männern ist der TG-Spiegel bei den ausgeprägt Übergewichtigen etwa 2,5 mal so hoch als bei den Normalgewichtigen, was statistisch auffällig ist. Auch bei Frauen findet sich ein Anstieg, welcher aber statistisch nicht auffällig ist. Bei Männern ($r = 0,224$) und im Gesamtmaterial ($r = 0,183$) sind die Triglyceride signifikant korreliert mit dem Gewichtsindex, bei Frauen nur auffällig ($r = 0,176$). Auch der Cholesterinspiegel steigt mit dem Gewichtsindex, jedoch nicht signifikant, an. Bei Männern ist der Anstieg steiler, bei Frauen geht er dagegen von höheren Ausgangswerten aus. Bei der Gruppe der Fettleibigen ($> 1,50$) unterscheiden sich dann die Cholesterinwerte kaum noch. Ferner besteht eine auffällige Korrelation zwischen Gewichtsindex und benötigter Insulindosis bei Frauen ($r = 0,246$) und im Gesamtkrankengut ($r = 0,201$).

h) Es wird allgemein akzeptiert, daß ein erhöhter Blutdruck die Arteriosklerosemanifestation begünstigt. Aus dieser Sicht war es auch nötig, den Einfluß des Blutdrucks auf die Serumspiegel von NBZ, TG und Chol zu erfassen (Tabelle 14).

Wie zu erwarten, ist der Nüchternblutzucker unabhängig vom systolischen Blutdruck. Die Triglyceridwerte zeigen mit steigendem Blutdruck einen - statistisch nicht signifikanten - Anstieg. Der Unterschied im Mittelwert der normotonen und mäßig hypertonen Frauen ist statistisch auffällig. Diese Beziehungen zwischen dem systolischen Blutdruck und den Triglyceriden ist im gesamten Material statistisch nicht auffällig.

Die Cholesterinwerte verhielten sich analog den Triglyceridwerten. Bei Männern waren die Cholesterinwerte bei den Hypertonen statistisch auffällig höher als bei den Normotonen. So korreliert nur bei Männern der Cholesterinspiegel auffällig mit dem systolischen Blutdruck ($r = 0,181$).

Der diastolische Blutdruck ist insofern von Bedeutung, als man eruieren kann, daß ein über 80 mm Hg erhöhter diastolischer Blutdruck eine statistisch aber nicht signifikante Zunahme der Triglyceride um etwa 60 mg/100 ml und eine Erhöhung des Cholesterinspiegels um etwa 30 mg/100 ml mit sich bringt.

RR syst.	n	%	NBZ	TG	Chol
Männer	138		$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
< 140	45	32,6	170,2 $\pm$ 78,3	215,7 $\pm$ 418,7	259,1 $\pm$ 79,7
140-179	66	47,8	146,2 $\pm$ 47,8	208,2 $\pm$ 196,3	266,7 $\pm$ 62,0
> 180	27	19,6	168,7 $\pm$ 61,1	255,3 $\pm$ 179,4	318,0 $\pm$ 126,5
Frauen	213				
< 140	22	10,3	152,4 $\pm$ 65,7	121,2 $\pm$ 58,8	274,5 $\pm$ 97,1
140-179	109	51,1	170,6 $\pm$ 66,6	228,3 $\pm$ 193,5	303,9 $\pm$ 92,9
> 180	82	38,6	176,6 $\pm$ 62,9	203,4 $\pm$ 157,5	278,6 $\pm$ 75,2
RR diast.					
Männer	138				
< 80	21	15,2	176,2 $\pm$ 74,4	128,6 $\pm$ 74,6	253,7 $\pm$ 49,5
80- 99	90	65,2	156,5 $\pm$ 62,2	236,8 $\pm$ 331,2	275,7 $\pm$ 98,4
> 100	27	19,6	150,5 $\pm$ 52,3	234,6 $\pm$ 197,6	285,4 $\pm$ 58,3
Frauen	213				
< 80	16	7,5	143,5 $\pm$ 60,1	176,1 $\pm$ 150,5	259,1 $\pm$ 79,1
80- 99	122	52,3	170,2 $\pm$ 66,8	213,8 $\pm$ 191,6	296,1 $\pm$ 83,7
> 100	75	35,2	178,4 $\pm$ 62,6	204,5 $\pm$ 144,1	289,9 $\pm$ 94,8

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichung für NBZ, TG und Chol in Abhängigkeit vom Blutdruck

i) Daß die Blutfettwerte besonders von der Einstellungsgüte abhängen, bedarf eigentlich keiner Erwähnung mehr. Da sich Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern nicht ergeben haben, wird auf eine Trennung in diesem Abschnitt verzichtet.

Einstellung	n	%	NBZ	TG	Chol
	398		$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
1	123	30,9	97,2 $\pm$ 20,6	151,8 $\pm$ 119,2	266,7 $\pm$ 68,2
2	103	25,9	145,6 $\pm$ 14,7	221,0 $\pm$ 346,9	277,3 $\pm$ 78,7
3	172	43,2	225,1 $\pm$ 48,5	261,7 $\pm$ 287,7	297,0 $\pm$ 101,1

Tabelle 15: Beziehung zwischen Einstellungsgüte und Blutfettkonzentrationen

Die Einstellungsgüte, welche durch die Höhe des Blutzuckers festgelegt ist, steht in positiver Korrelation zu den TG- und Cholesterinwerten des Blutplasmas, d.h., mit Verschlechterung der Einstellungsgüte steigen sowohl die Triglyceride, als auch die Cholesterinwerte, wenn auch in geringerem Maße, an. Hierbei führt bereits eine geringe Abweichung von der optimalen Einstellungsqualität zu einer Steigerung der Triglyceride um ca. 70 mg/100 ml, während das Cholesterin erst bei schlechter Stoffwechselführung eine sichere Bewegung nach oben tätigt. Die Unterschiede der TG-Mittelwerte bei guter und schlechter Einstellung sind statistisch signifikant, für Cholesterin nur statistisch auffällig verschieden. Betrachtet man anstelle der Einstellungsgüte den NBZ, so besteht eine signifikante Korrelation zwischen NBZ und TG nur bei Patienten männlichen Geschlechts ($r = 0,220$).

Zwischen NBZ und Cholesterin ergeben sich keine statistisch gesicherten Beziehungen, aber es konnte bei weiteren Korrelationsrechnungen eine signifikante Korrelation zwischen Triglyceriden und Cholesterin im Gesamtmaterial ($r = 0,425$) nachgewiesen werden.

2. Der Einfluß der antidiabetischen Therapieformen auf die Blutfettspiegel und die Lipoproteinelektrophoresemuster

In diesem Abschnitt wurde versucht, Beziehungen zwischen den einzelnen antidiabetischen Therapieformen einerseits und dem Blutzuckerspiegel sowie den Fettwerten andererseits aufzuzeigen. Als Vergleichsgrößen dienten wiederum die Mittelwerte für NBZ, TG und Cholesterin, diesmal in Beziehung gesetzt zu den einzelnen Therapieformen.

a) Insulin

Mit Insulin waren 47 Frauen und 38 Männer behandelt worden. Folgende Verteilung der Typen wurde dabei beobachtet:

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	7,9	17,0	12,9
IIb	7,9	17,0	12,9
IV	10,5	17,0	14,1
o.B.	73,7	49,0	60,1
ges. (n)	38	47	85
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	191,2 $\pm$ 72,9	195,0 $\pm$ 82,6	193,3 $\pm$ 78,1
TG	140,4 $\pm$ 97,4	184,7 $\pm$ 172,7	164,9 $\pm$ 144,9
Chol	254,5 $\pm$ 66,8	286,5 $\pm$ 81,7	272,2 $\pm$ 76,6

Tabelle 16: Typenverteilung und Mittelwerte der Blutfette und des NBZ bei insulinbehandelten Diabetikern

Frauen hatten zwar häufiger eine pathologische Lipoproteinelektrophorese als die gleichbehandelten Männer; in der Typenverteilung ließ sich jedoch kein Unterschied sichern ($\chi^2 = 5,48$ n.s.). Hinsichtlich der Fettwerte ergaben sich einige Unterschiede: Bei einem etwa gleichen Nüchternblutzuckerwert lagen sowohl die Triglyceride als auch das Cholesterin bei Frauen höher als bei Männern. Während der Unterschied für die TG statistisch nicht auffällig ist, so ist doch der Cholesterinwert bei Frauen statistisch auffällig höher als der der Männer.

b) Behandlung mit Insulin und Biguanid

Mit dieser Therapie wurden 18 Männer und 26 Frauen versorgt. Dies führte zu folgenden Lipidkonstellationen:

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	11,1	11,5	11,4
IIb	-	11,5	6,8
IV	38,9	23,1	29,6
o.B.	50,0	53,9	52,2
ges. (n)	18	26	44
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	189,5 $\pm$ 54,1	214,6 $\pm$ 71,8	204,8 $\pm$ 65,9
TG	407,9 $\pm$ 641,4	205,5 $\pm$ 204,6	288,3 $\pm$ 444,0
Chol	290,0 $\pm$ 97,4	289,3 $\pm$ 73,1	289,6 $\pm$ 82,8

Tabelle 17: Typenverteilung und Mittelwerte der Blutfette bei Insulin + Biguanid-kombination

Der Typ IIa ist bei Männern und Frauen gleich häufig verteilt, es ergibt sich bei dieser Behandlungsart eine eindeutige Bevorzugung des Typs IV, welcher häufiger vorkommt als die beiden anderen Typen, nur bei Frauen ist Typ IIb vertreten. Die Unterschiede sind wegen der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant ($\chi^2 = 6,37$ n.s.). Hervorstechend ist der trotz niedrigerem Nüchternblutzucker und gleichem Cholesterinwert fast doppelt so hohe Triglyceridwert der Männer gegenüber dem der Frauen. Die hohe Standardabweichung weist darauf hin, daß sich Extremwerte in diesem Teilkollektiv befinden. Aus diesem Grunde sind auch die Triglyceridspiegel nicht signifikant verschieden.

c) Tolbutamidbehandlung

Insgesamt 27 Patienten, davon 12 Frauen, wurde eine Tolbutamidbehandlung zuteil. Der Typ IIa ist bei Männern und Frauen wiederum gleich häufig. Während der Typ IIb bei Frauen nicht angetroffen wird, ist der Typ IV bei diesen häufiger vertreten als bei

den männlichen Patienten. Auch hier sind die Fallzahlen zu gering, um Geschlechtsunterschiede statistisch zu sichern ($\chi^2 = 3,24$ n.s.). Hinsichtlich der Mittelwerte ist zu vermerken, daß diese relativ niedrig sind.

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	13,3	16,7	14,8
IIb	13,3	-	7,4
IV	6,7	25,0	14,8
o. B.	66,7	58,3	63,0
ges. (n)	15	12	27
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	127,0 $\pm$ 39,5	142,1 $\pm$ 50,6	134,2 $\pm$ 44,9
TG	135,4 $\pm$ 70,1	147,0 $\pm$ 89,5	140,5 $\pm$ 77,9
Chol	270,4 $\pm$ 48,4	274,1 $\pm$ 59,3	272,0 $\pm$ 52,5

Tabelle 18: Typenverteilung, Mittelwerte und Standardabweichung bei Tolbutamidbehandlung

d) Kombination von Tolbutamid und Biguanid

Insgesamt waren in unserem Kollektiv nur 6 Patienten (fünf Frauen und ein Mann), denen diese Therapie zuteil wurde. Dabei waren der Typ IIa, IIb und IV je einmal vertreten. Drei davon zeigten eine normale Lipoproteinelektrophorese. Auch die Mittelwerte haben bei der geringen Fallzahl keine allzu große Aussagekraft. Bei niedrigem NBZ lag der TG-Spiegel bei 203 mg/100 ml, der Cholesterinwert bei 285 mg/100 ml.

e) Behandlung mit Glibenclamid

Diese Gruppe ist mit 72 Patienten etwa gleich stark wie diejenige, welche mit Insulin behandelt wurde (50 Frauen und 22 Männer). Die Typenverteilung ist charakterisiert durch ein Überwiegen des Typs IIb bei weiblichen Individuen, wohingegen der Typ IV bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vorkommt und Typ IIa bei männlichen Kranken etwas häufiger angetroffen wird. Bei der statistischen Überprüfung waren allerdings diese Unterschiede nicht zu sichern ($\chi^2 = 0,99$ n.s.).

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	22,7	16,0	18,1
IIb	9,1	16,0	13,9
IV	18,2	20,0	19,4
o.B.	50,0	46,0	47,6
ges. (n)	22	50	72
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	134,8 $\pm$ 42,8	174,3 $\pm$ 58,0	161,9 $\pm$ 56,5
TG	209,1 $\pm$ 207,8	265,4 $\pm$ 490,7	248,2 $\pm$ 423,8
Chol	303,5 $\pm$ 87,3	309,8 $\pm$ 118,1	307,9 $\pm$ 109,0

Tabelle 19: Typenverteilung, Mittelwerte und Standardabweichung bei Glibenclamidmonotherapie

Bei der Beurteilung und dem statistischen Vergleich der Mittelwerte ergibt sich, daß die weiblichen Patienten einen statistisch signifikant höheren Nüchternblutzucker sowie einen höheren TG-Spiegel aufweisen (nicht signifikant). Bei beiden Geschlechtern findet man bei dieser Therapieform sehr hohe Cholesterinwerte.

f) Kombination von Glibenclamid mit Biguanid

Es wurden 70 Patienten, davon 26 Männer, auf diese Weise betreut. Im Gesamtmaterial ist der Typ IV bei beiden Geschlechtern gegenüber den Typen IIa und IIb stark bevorzugt. Geschlechtsunterschiede halten einer Signifikanzprüfung nicht stand ($\chi^2 = 4,32$ n.s.). Vergleicht man die Mittelwerte von männlichen und weiblichen Individuen, so sind kaum Differenzen zwischen beiden Geschlechtern zu erfassen (Vgl. Tabelle 20).

g) Biguanidmonotherapie

14 Männer und 22 Frauen wurden einer Biguanidmonotherapie zugeführt. (Hierzu Tabelle 21).

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	3,8	4,6	4,3
IIb	3,8	9,9	7,0
IV	61,6	36,5	45,7
o.B.	30,8	50,0	42,8
ges. (n)	26	44	70
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	172,9 $\pm$ 68,5	164,2 $\pm$ 60,7	167,5 $\pm$ 63,4
TG	282,7 $\pm$ 202,6	252,4 $\pm$ 234,6	263,7 $\pm$ 222,3
Chol	258,0 $\pm$ 62,0	275,8 $\pm$ 80,9	269,2 $\pm$ 74,5

Tabelle 20: Typenverteilung, Mittelwerte und Standardabweichung bei Glibenclamid/Biguanid-Kombinationstherapie

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	7,1	18,1	13,9
IIb	-	22,8	13,9
IV	21,4	9,1	13,9
o.B.	71,5	50,0	58,3
ges. (n)	14	22	36
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	133,0 $\pm$ 40,0	158,5 $\pm$ 42,2	149,0 $\pm$ 42,7
TG	210,2 $\pm$ 206,2	182,3 $\pm$ 77,8	193,1 $\pm$ 140,1
Chol	289,5 $\pm$ 168,4	296,6 $\pm$ 94,8	293,8 $\pm$ 126,3

Tabelle 21: Typenverteilung und Mittelwerte des NBZ und der Blutfette bei Biguanidmonotherapie

Wiederum ist offensichtlich, daß der Typ IV bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen, bei denen die Typen IIa und IIb das Übergewicht haben. Besonders deutlich ist das Heraus-

ragen des Typs IIb bei Frauen, welcher bei dieser Behandlungsform bei Männern nicht vorkommt. Wegen der geringen Fallzahl besteht keine statistische Signifikanz der Unterschiede ($\chi^2 = 5,44$). Beim Vergleich der Mittelwerte (t-Test) ergeben sich keine Geschlechtsdifferenzen.

h) Diätbehandelte

Bei 58 Patienten, davon 24 Männer und 34 Frauen, genügte eine diätetische Führung. Der Cholesterinwert liegt bei den Männern um etwa 20 mg/100 ml (nicht signifikant) niedriger, die TG-Werte sind identisch.

	Männer (%)	Frauen (%)	gesamt (%)
Typ IIa	4,1	14,7	10,3
IIb	12,5	11,8	12,1
IV	41,7	20,5	29,3
o.B.	41,7	53,0	48,3
ges. (n)	24	34	58
	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x	$\bar{x}$ s_x
NBZ	124,1 $\pm$ 45,9	134,7 $\pm$ 52,5	130,3 $\pm$ 49,7
TG	197,9 $\pm$ 110,6	197,3 $\pm$ 132,9	197,5 $\pm$ 123,1
Chol	262,3 $\pm$ 58,7	283,5 $\pm$ 69,1	273,6 $\pm$ 64,2

Tabelle 22: Typenverteilung und Mittelwerte nur diätbedürftiger Diabetiker

Während Typ IV bei den Männern dominiert, überwiegt bei den Frauen Typ IIa. Der Typ IIb ist bei beiden Geschlechtern von gleicher Frequenz. Mit dem χ^2 -Verfahren ließ sich eine Geschlechtsbevorzugung bei den einzelnen Typen aber nicht sichern ($\chi^2 = 4,02$ n.s.).

i) Vergleich der einzelnen Behandlungsarten

Bei diesem Vergleich wurden die Geschlechtsunterschiede nicht mehr berücksichtigt, weil diese bereits bei a) bis i) abgehandelt wurden. Es wurden also nur die Gesamtsummen der einzelnen Behandlungsarten und die Mittelwerte von NBZ, TG und Chol in Relation gesetzt zu den verschiedenen Therapieformen.

Am häufigsten ist der Typ IIa bei den mit Glibenclamid behandelten Patienten, gefolgt von den mit Tolbutamid + Biguanid behandelten Personen und den nur mit Tolbutamid Therapierten. Diese Häufung des Typs IIa bei Glibenclamidtherapie ist statistisch auffällig. Bei der kombinierten Glibenclamid/Biguanidtherapie ist der Typ IIa statistisch auffällig seltener vorhanden, als es zu erwarten wäre.

Behandlungsart	IIa	IIb	IV	o. B.	ges. (%)	ges. (n)
Insulin	12,9	12,9	14,1	60,1	21,3	85
Insulin + Biguanid	11,4	6,8	29,6	52,2	11,5	44
Tolbutamid	14,8	7,4	14,8	63,0	6,7	27
Tolbutamid + Biguanid	16,6	16,6	16,6	50,2	1,5	6
Glibenclamid	18,1	13,9	19,4	48,6	18,0	72
Glibenclamid + Biguanid	4,5	7,0	45,7	42,8	17,5	70
Biguanid	13,9	13,9	13,9	58,3	9,0	36
Diät	10,3	12,1	29,3	43,3	14,5	58

Tabelle 23a: Lipoproteinelektrophoresetypen in Abhängigkeit von der antidiabetischen Therapie

Eine sehr ähnliche Verteilung wie Typ IIa zeigt auch der Typ IIb, wobei aber eine Häufung in einer bestimmten Behandlungsgruppe nicht statistisch nachzuweisen ist.

Der Typ IV ist statistisch auffällig am häufigsten bei den kombiniert mit Glibenclamid/Biguanidbehandelten. Es folgen in der Häufigkeit die Gruppe mit Insulin/Biguanidtherapie und die Diätbehandelten. Die übrigen Gruppen zeigen eine nahezu identische Häufigkeit des Typs IV, wobei dieser bei Insulinmonotherapie statistisch auffällig seltener anzutreffen ist.

Eine normale Lipoproteinelektrophorese wird statistisch auffällig am häufigsten bei den Insulinbehandelten erreicht. Im Gegensatz dazu ist bei der Glibenclamid/Biguanidtherapie eine normale LE statistisch auffällig seltener als bei den anderen Behandlungsarten. Stellt man alle mit Biguanidkombination Behandelten den Monotherapierten gegenüber, so ist zu erkennen, daß der Typ IV bei Ersteren signifikant häufiger auftritt als bei den Letztgenannten.

Behandlungsart	n	%	NBZ		TG		Chol	
			$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
Insulin	85	21,3	193,3 ±	78,1	164,9 ±	144,9	272,2 ±	76,6
Insulin + Biguanid	44	11,5	204,8 ±	65,9	288,3 ±	444,0	289,6 ±	82,8
Tolbutamid	27	6,7	134,2 ±	44,9	140,5 ±	77,9	272,0 ±	52,5
Tolbutamid + Biguanid	6	1,5	138,0 ±	83,1	203,1 ±	91,3	285,5 ±	99,6
Glibenclamid	72	18,0	161,9 ±	56,5	248,2 ±	423,8	307,9 ±	109,0
Glibenclamid + Biguanid	70	17,5	167,5 ±	63,4	263,7 ±	222,3	269,2 ±	74,5
Biguanid	36	9,0	149,0 ±	42,7	193,1 ±	140,1	293,8 ±	126,3
Diät	58	14,5	130,3 ±	49,7	197,5 ±	123,1	273,6 ±	64,2

Tabelle 23b: Vergleich der Mittelwerte von NBZ, TG und Chol bei den verschiedenen Behandlungsarten

Bei den Mittelwerten für den NBZ zeigen die diätbehandelten Patienten verständlicherweise den niedrigsten Mittelwert, gefolgt von Tolbutamid- und Tolbutamid/Biguanidtherapierten.

In steigender Reihenfolge nimmt der Blutzuckerwert immer mehr zu, bis die höchsten Werte bei den Insulinbehandelten und der Insulin/Biguanidkombination erreicht werden. Erfahrungsgemäß ist bei leichter diabetischer Stoffwechsellage eine Diätbehandlung meist ausreichend, während die am schwersten Dekompensierten einer Insulintherapie bedürfen.

Erwartet man aber nun bei den Patienten mit den höchsten Blutzuckerwerten auch die höchsten Blutfettwerte, so sieht man sich getäuscht. Obwohl, wie schon vorher festgestellt, die Triglyceridwerte im Gesamtkollektiv parallel dem Nüchternblutzucker ansteigen, ist dies aber, trennt man das Kollektiv in die verschiedenen Behandlungsarten, durchaus nicht immer der Fall. Zum Beispiel haben die Diätbehandelten trotz eines niedrigen NBZ im Schnitt einen mit 197 mg/100 ml recht hohen Triglyceridspiegel, ohne daß der Cholesterinspiegel sonderlich erhöht ist. Tolbutamidbehandelte haben im Gegensatz zu dieser Gruppe bei etwa gleich hohem NBZ einen um fast 50 mg/100 ml niedrigeren TG-Spiegel bei nahezu gleichem Cholesterin. Tritt zu der Tolbutamidbehandlung zu-

sätzlich Biguanid in Aktion, wird der Triglyceridspiegel gegenüber der Monobehandlung um mehr als 50 mg/100 ml angehoben, der Cholesterinspiegel nur gering gesteigert. Die nächsthöheren Glucosewerte betreffen die Biguanidmonobehandlung. Während NBZ und TG-Werte bei dieser Behandlungsform relativ niedrig sind, zeigt sich ein deutlich höherer Cholesterinspiegel, welcher mit 293 mg/100 ml der zweithöchste in allen Therapieklassen ist. Die Glibenclamidmonotherapie ist in unserer Untersuchungsreihe mit den höchsten Cholesterinwerten und dritthöchsten Triglyceridspiegeln behaftet. Bei der zusätzlichen Biguanidgabe erniedrigen sich zwar die Cholesterinwerte etwas, dafür steigen aber die TG-Werte wiederum in die Höhe. Mit 263 mg/100 ml werden hierbei die zweithöchsten Werte beobachtet. In Bezug auf die NBZ-Werte hat die alleinige Insulintherapie die relativ am niedrigsten liegenden TG- und Cholesterinwerte im Gefolge. Auch bei der Insulin/Biguanidkombination führt die zusätzliche Biguanidverabreichung wiederum zu einer Steigerung der TG-Werte. Eine statistische Sicherung dieser erarbeiteten Unterschiede gelingt wegen der großen Streuung der Fettwerte in den einzelnen Behandlungsklassen nicht.

Unsere Resultate lassen sich mit allem Vorbehalt etwa so interpretieren, daß es offenbar nicht gleichgültig ist, welche Therapie man im einzelnen einsetzt. Es scheint, daß die alleinige Insulintherapie die beste Senkung der Fettwerte herbeiführt. Auch bei Tolbutamidmonotherapie liegen die Fettwerte niedrig, wobei die Höhe der Chol-Werte etwa gleich ist. Bei Glibenclamidgabe sind dagegen sowohl erheblich höhere TG- als auch Chol-Werte zu verzeichnen.

Nicht unerwähnt sollte die Tatsache bleiben, daß bei Biguanidtherapie in Verbindung mit anderen Antidiabetica mit höheren Triglyceridwerten einhergeht. Daraus ergeben sich für den Therapeuten folgende Konsequenzen:

1. Bei der Behandlung sind immer der NBZ und die Fette im Therapieplan zu berücksichtigen.
2. Bei erhöhtem TG-Spiegel sollte möglichst auf eine Kombination von Biguanid mit anderen Antidiabetica verzichtet werden.
3. Bei einem erhöhten Cholesterinwert ist eine Insulin- oder Glibenclamid/Biguanidtherapie angezeigt.

Dieses Schema sollte aber nur bei wohl einreguliertem Blutzuckerspiegel Anwendung finden. Ist dies nicht der Fall, d.h., wird eine für den Fettspiegel ungünstigere Therapie angewandt, so ist, wie im folgenden Abschnitt zu zeigen sein wird, die zusätzliche Gabe eines lipidsenkenden Pharmakons unumgänglich.

3. Verlaufsbeobachtungen

a) Bei 96 von 471 Diabetikern, welche den Typen IIa, IIb, IV und solchen mit normaler Lipoproteinelektrophorese (o.B.) angehörten, wurden Verlaufskontrollen durchgeführt mit dem Ziel, Schwankungen der Fettwerte unter der antidiabetischen Therapie sowie unter zusätzlicher Clofibratgabe zu erfassen. Diese Fallzahl von 96 Patienten gilt für alle nun folgenden Erörterungen.

Während eines Beobachtungszeitraumes von etwa 6 Monaten wurden bei dieser Patientengruppe dreimal die Triglyceride, das Cholesterin und die Lipoproteinelektrophorese im Nüchternserum bestimmt, und zwar zu Beginn, etwa in der Mitte und am Ende dieses Zeitabschnitts. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung standen alle Probanden schon längere Zeit ausschließlich unter antidiabetischer Therapie; erst danach erhielt ein Teil der Patienten zusätzlich Clofibrat (3×500 mg pro Tag per os.).

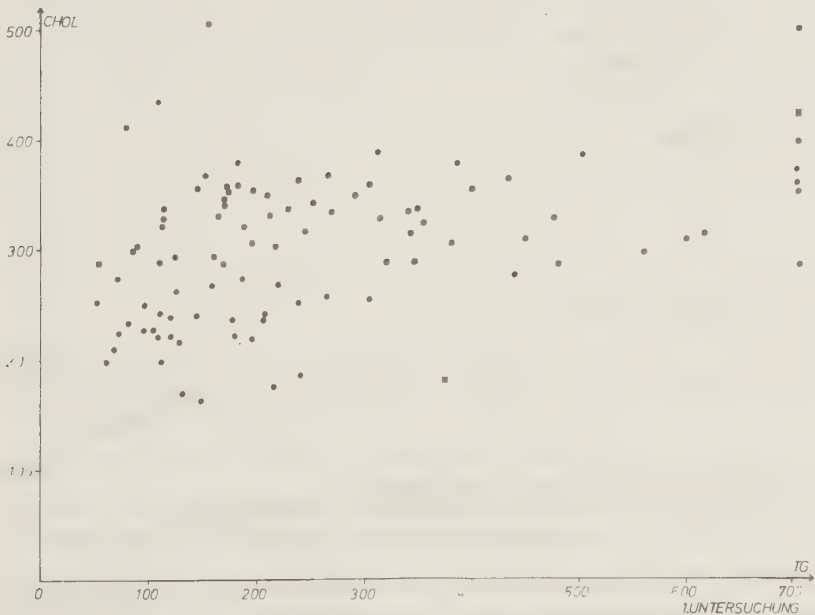


Abb. 4 Lipidwerte vor Clofibratbehandlung

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich ist, sind die Markierungen der Fettwerte über die Fläche etwa gleichmäßig verteilt. Der niedrigste Triglyceridwert liegt bei 52 mg/100 ml, der höchste bei 1377 mg/100 ml, der niedrigste Cholesterinwert bei 162 mg/100 ml, der höchste bei 506 mg/100 ml.

23 Patienten erhielten nach der ersten Untersuchung eine zusätzliche Medikamentengabe von 1500 mg Clofibrat pro Tag. Abbildung 5 zeigt das Verhalten der Fettwerte aller Probanden bei der zweiten Untersuchung.

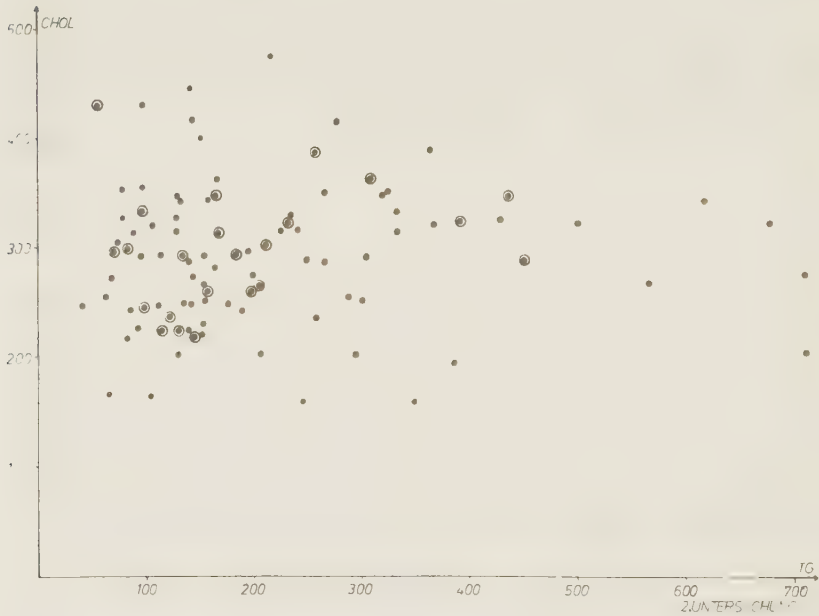


Abb. 5 Lipidwerte nach ca. 3-monatiger Behandlung
(Die mit Kreis versehenen Punkte bedeuten Clofibratbehandlung)

Es findet sich schon bei dieser Untersuchung eine deutliche Tendenz zur Verschiebung der Triglyceride von rechts nach links, die wahrscheinlich zum Teil ursächlich mit der Clofibrattherapie in Zusammenhang steht. Allerdings scheint eine Verschiebung der Cholesterinspiegel nicht eingetreten zu sein, wie ein Vergleich der Abb. 4 und 5 zeigt.

Der Maximalwert der Triglyceride liegt bei der zweiten Bestimmung bei 1142 mg/100 ml, der Minimalwert bei 42 mg/100 ml. Der höchste Cholesterinspiegel beträgt 474 mg/100 ml, der niedrigste 158 mg/100 ml. Bei der dritten Untersuchung nach 6 Monaten zeigte sich eine weitere Verschiebung der TG-Werte nach links, wobei die Markierungen wesentlich enger zusammenrückten.

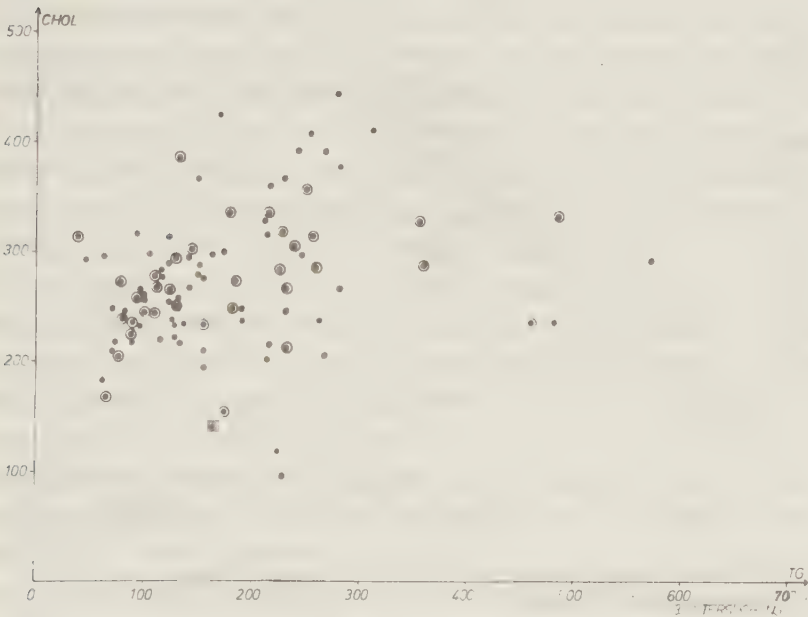


Abb. 6 Lipidwerte nach ca. 6-monatiger Therapie

Bei den Cholesterinwerten war dieser Wandel wiederum nicht sehr ausgeprägt, d.h., es trat keine wesentliche Verschiebung der Werte von oben nach unten auf. Deutlich ist der Abfall des höchsten Triglyceridwertes von 1142 auf 574 mg/100 ml (Abb. 6). Der niedrigste TG-Wert liegt bei 38 mg/100 ml. Der obere Wert des Cholesterins bewegt sich auf 406 mg/100 ml, der untere ist mit 96 mg/100 ml ungewöhnlich niedrig. Zwischen der zweiten und dritten Untersuchung wurde weiteren 13 Personen, jetzt insgesamt 36, Clofibrat appliziert.

Um eine Änderung der Lipidwerte übersichtlicher zu gestalten, wurden die Werte aus der

ersten und zweiten Untersuchung gegeneinander in ein Koordinatensystem aufgetragen (Abb. 7).

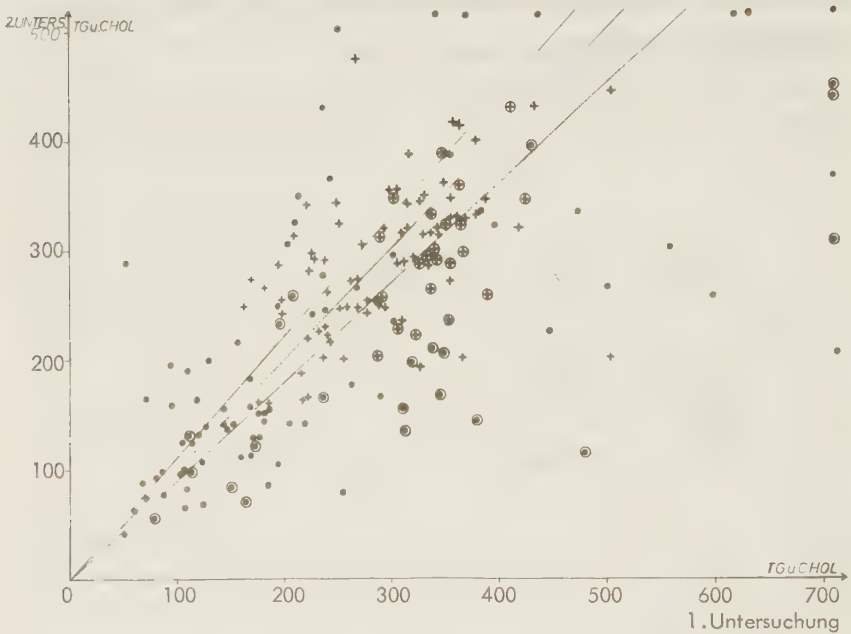


Abb. 7 Änderungen der Fettwerte von der 1. zur 2. Untersuchung (mit und ohne Clofibrat)

Die Gerade mit einem Winkel von 45° zur Abszisse ist der geometrische Ort aller Punkte, für die die Differenz aus erster und zweiter Untersuchung gleich null ist. Alle Symbole, welche sich oberhalb dieser Geraden befinden, bedeuten eine Erhöhung der Lipidwerte, dagegen alle unterhalb der Geraden liegenden Marken einen Abfall der Fettwerte von der ersten zur zweiten Untersuchung. Die divergenten Linien mit dem Schnittpunkt im Ursprung bezeichnen den $\pm 10\%$ -Bereich, innerhalb dessen Schwankungen der Fettwerte als methodisch bedingte Streuungen und deshalb gegenüber dem Vorwert unverändert erachtet wurden. Solche in diesem Bereich liegenden Symbole bleiben bei den nachfolgenden Erörterungen unberücksichtigt. Die Punkte symbolisieren in dieser und den folgenden Abbildungen die TG-Werte, die Kreuze stehen stellvertretend für die Cholesterinwerte.

Der Kreis um das betreffende Symbol bedeutet wiederum die zusätzliche Clofibratgabe.

Das Spektrum aller Lipidwerte wurde noch in drei Bereiche unterteilt, und zwar der erste für TG und Chol kleiner als 200 mg/100 ml, der zweite für Werte von 200 - 400 mg/100 ml und der dritte für mehr als 400 mg/100 ml.

Im Bereich unter 200 mg/100 ml fanden sich sowohl ober- als auch unterhalb der Geraden keine Werte für Cholesterin plus Clofibrat, ohne Clofibrat oberhalb der Geraden sechs, unterhalb dagegen nur ein Wert, was bedeutet, daß der Cholesterinwert sich häufiger verschlechterte als verbesserte. Dies zeigte ferner, was auch von der zweiten zur dritten Untersuchung deutlich wurde, daß der Cholesterinspiegel kaum unter 200 mg/100 ml gesenkt werden konnte. Bei den Triglyceridwerten wurden in dieser Gruppe nur geringe Unterschiede sichtbar. 18 Patienten verschlechterten sich, davon 2 trotz Clofibratgabe, 20 dagegen verbesserten sich, davon 5 unter Clofibratwirkung. In diesem Bereich unter 200 mg/100 ml waren die Werte statistisch nicht verschieden.

Zwischen 200 und 400 mg/100 ml lagen verständlicherweise fast alle Cholesterinwerte. 32 besserten sich, davon 14 bei Clofibrat-Zusatztherapie. Diese Tatsache war in dieser Gruppe statistisch auffällig. Bei den Triglyceriden waren die Unterschiede ebenfalls statistisch auffällig. Es verschlechterten sich 10 Fälle, davon einer trotz Clofibratgabe, 16 verbesserten sich, davon 8 unter Clofibrat.

Im Bereich über 400 mg/100 ml verschlechterte sich ein einziger Cholesterinwert und dies trotz Clofibratgabe, es verbesserten sich dagegen 4 Fälle ohne Clofibrat und einer mit Clofibrat. Unter Clofibrat einfluß bewegte sich kein Triglyceridwert zu einem höheren Niveau, während ohne das Pharmakon noch 3 Werte eine Aufwärtsbewegung tätigten. Eine Besserung der TG wurde in 12 Fällen erreicht, davon 4 durch Clofibratinnahme.

In der Gesamtverteilung wurde beim Cholesterin eine Verbesserung in 37 Fällen erreicht, wobei in 15 Fällen Clofibrat mitwirkte, bei 23 Fällen mußte ein Anstieg des Cholesterins verzeichnet werden, wobei allerdings nur 2 Fälle mit Clofibrat in dieser Summe enthalten waren. Diese Verbesserungstendenz ist gegenüber der beobachteten Verschlechterung statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Triglyceride wurde in noch mehr, nämlich in 48 Fällen erreicht, wobei wiederum bei 17 Fällen das Clofibrat beteiligt war. 31 mal hatten die Triglyceride die Richtung zu höherem Niveau eingeschlagen, bei nur dreien trotz Clofibratgabe. Diese Verbesserung ist gegenüber der Verschlechterung statistisch auffällig (beinahe $p < 1\%$).

Dasselbe Verfahren wurde auch zwischen der zweiten und dritten Untersuchung angewandt. In der Übersicht zeigte sich, daß wesentlich mehr Punkte unterhalb der Geraden liegen als darüber, was mit einer deutlichen Besserung der Fettwerte von der zweiten zur dritten Untersuchung gleichbedeutend ist (Abb. 8).

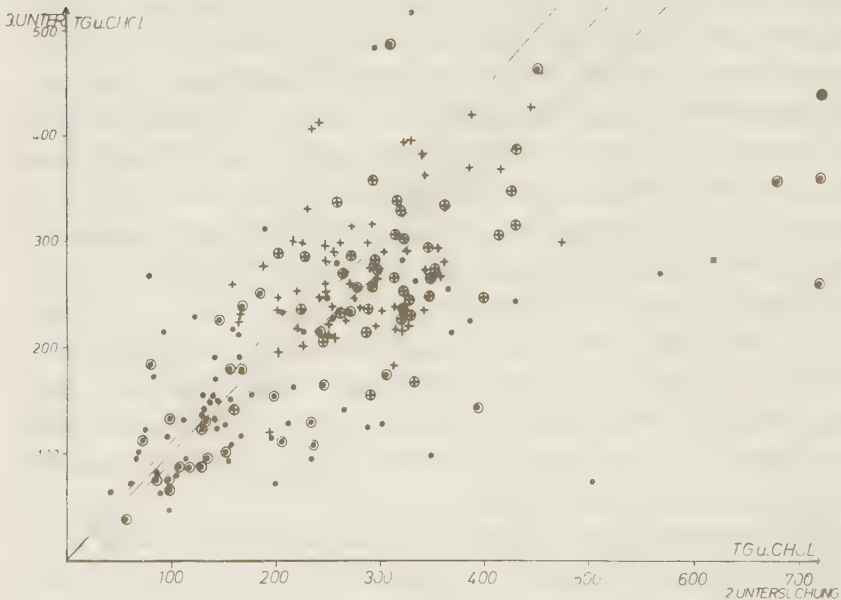


Abb. 8 Änderungen der Blutfette von der 2. zur 3. Untersuchung (mit und ohne Clofibrat)

Im Bereich unter 200 mg/100 ml fanden sich diesmal nur 6 Cholesterinwerte, wovon 4 Fälle ohne Clofibratgabe eine Verschlechterung zeigten, während bei zweien eine Besserung eintrat, wobei einer Clofibrat erhalten hatte.

Bei den Triglyceridwerten waren in diesem Bereich mehr Verschlechterungen als Besserungen zu vermerken (24 gegenüber 21), wobei sich 7 mal der TG-Wert trotz Clofibrat verschlechterte, dagegen in 9 von 21 Fällen eine Besserung bei Clofibratgabe in Erscheinung trat.

Im Bereich zwischen 200 und 400 mg/100 ml wurden die Triglyceride nur 4 mal schlechter, davon einmal trotz Clofibratgabe. Cholesterin verschlechterte sich mit 20 mal rela-

tiv häufig, davon 4 mal trotz Clofibratanwendung. 37 Patienten zeigten aber eine positive Veränderung ihres Cholesterinhaushaltes, davon fast die Hälfte (17) unter Clofibrat-Zusatztherapie.

Im Bereich über 400 mg/100 ml verschlechterten sich weder Triglycerid- noch Cholesterinwerte. Hingegen wurden 4 TG- und 2 Cholesterinwerte ohne Clofibratgabe gebessert, jeweils 4 TG- und Chol-Werte benötigten zur Positivierung Clofibrat. Die Unterschiede sind in den Untergruppen nicht signifikant verschieden.

Insgesamt mußte von der 2. zur 3. Untersuchung 28 mal, davon 8 mal trotz Clofibrat, eine Verschlechterung der Triglyceridwerte verzeichnet werden, bei den Cholesterinwerten beinahe ebenso häufig (24, davon 4 Clofibrattherapiewerte). Die Besserung sowohl der Triglyceride (in 28 Fällen) als auch des Cholesterins (in 23 Fällen) war ohne Clofibratanwendung beinahe gleich häufig. Dieselben Ergebnisse wurden bei Patienten mit Clofibratgabe erzielt, denn es besserten sich die TG- und Cholesterinwerte bei jeweils 22 Fällen. Für die TG-Werte läßt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen, für die Chol-Werte ist der Unterschied statistisch signifikant.

Aus den letzten Abbildungen ist also nur entnehmbar, daß sowohl positive als auch negative Veränderungen der Fettwerte bei den einzelnen Patienten statthaben können. Unbekannt ist noch, welches Ausmaß diese Alterationen annehmen. Dies aber in Erfahrung zu bringen, ist zur Unterscheidung von Clofibratwirkung zu Schwankungen unter alleiniger antidiabetischer Therapie unbedingt erforderlich. Außerdem zeigen die Darstellungen, daß sich die Werte alle in Richtung auf die Gerade und von rechts oben nach links unten parallel zur Geraden bewegen. Dies ist gleichbedeutend mit einer stetigen Besserung der Absoluthöhe.

b) Im nächsten Abschnitt soll nun geklärt werden, ob Clofibrat auf verschiedene Lipoproteinmuster individuelle Einflüsse auszuüben vermag, oder ob alle Typen in gleicher Weise beeinflusst werden. Die ursprüngliche Zusammensetzung des Kollektivs war vor Clofibratgabe die folgende:

66 Fälle, das sind mehr als zwei Drittel aller Behandelten, hatten in der ersten Untersuchung pathologische Lipoproteinelektrophoresemuster, nur 30 Patienten zeigten eine normale LE. Am häufigsten war der Typ IV mit 31 Vertretern, der Typ IIb war 19 mal und der Typ IIa 16 mal vertreten.

Vergleicht man die Anzahl der Fälle mit pathologischen Typen in der ersten und dritten Untersuchung, so ergibt sich (Tab. 24), daß eine normale Lipoproteinelektrophorese bei

der ersten Untersuchung bei 30 Probanden, bei der dritten Untersuchung jedoch bei 57 Probanden fast doppelt so häufig auftrat. Der Typ IV nahm von 31 Fällen in der ersten auf 19 Fälle in der dritten Untersuchung ab. Typ IIa war in der ersten Untersuchung mit 16 Vertretern 3-fach häufiger als in der dritten Untersuchung (5 mal) anzutreffen. Typ IIb wurde nur in 4 Fällen zum Verschwinden gebracht.

LE	1. Untersuchung	3. Untersuchung
normal	30	57
IIa	16	5
IIb	19	15
IV	31	19
	96	96

Tabelle 24: Typenverteilung bei der 1. und 3. Untersuchung

c) In welcher Art sich die Lipoproteinelektrophoresetypen im einzelnen im Verlauf der drei Untersuchungen änderten, wird in den folgenden Tabellen aufgezeigt. Typ IIa und IV dürfen zusammen aufgeführt werden, weil ein Übergang von Typ IIa in letzteren et vice versa nicht vorkommt.

Aus der Tabelle 25 geht hervor, daß bei 13,5 % der Fälle ein pathologischer Typ bis zur Norm gebessert worden ist. Bei 7,3 % der Fälle wurde der Übergang vom Typ IIb in andere LE-Typen beobachtet (5 mal nach Typ IV und 2 mal nach Typ IIa). In 8,4 % der Fälle verschlechterte sich eine normale LE in einen pathologischen Typ, der Typ IV ging in 4,2 % der Fälle in Typ IIb über. 42 mal (= 44 %) änderte sich der Typ nicht.

1. Unter- suchung \ 2. Unter- suchung	normal (n = 35)	IIb (n = 15)	IIa+IV (n = 46)
normal (n = 30)	22,9	2,1	6,3
IIb (n = 19)	3,1	9,4	7,3
IIa+IV (n = 47)	10,4	4,2	34,3

n = 96

Tabelle 25: Änderung der LE-Typen von der 1. zur 2. Untersuchung
(in % des Gesamtmaterials)

2. Unter- suchung \ 3. Unter- suchung	normal (n = 57)	IIb (n = 15)	IIa+IV (n = 24)	n = 96
normal (n = 35)	28,0	4,2	4,2	
IIb (n = 15)	5,2	7,3	3,1	
IIa+IV (n = 46)	26,1	4,2	17,7	

Tabelle 26: Änderung der LE-Typen von der 2. zur 3. Untersuchung
(in % des Gesamtmaterials)

Von der 2. zur 3. Untersuchung sind, wie Tabelle 26 zeigt, insgesamt 31,3 % der Fälle von pathologischen Typen zur Norm zurückgekehrt. In 8,4 % der Fälle wurde ein Übergang von normaler zu pathologischer Lipidelektrophorese registriert. Typ IIb ging in 3,1 % der Fälle in einen anderen pathologischen Typ über, die Typen IIa und IV gingen je 2 mal in Typ IIb über. Letzterer war, nimmt man die Ergebnisse beider Untersuchungen zusammen, am schwersten zu beeinflussen, denn nur 8 mal wurde dieser Typ normalisiert. 10 mal ging er in Typ IIa oder IV über, 16 mal änderte er sich nicht. Der Typ IIa war leichter zu beeinflussen, denn 18 mal konnte er zum Verschwinden gebracht werden. Der Typ IV fiel 17 mal zur Norm ab, 7 mal wechselte er in einen anderen Typ über, davon 6 mal in Typ IIb, der, wie später noch zu diskutieren sein wird, eine Abbaustufe des Typs IV darstellen soll. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

d) Wenn auch die einzelnen Typen nicht in dem Ausmaß, wie es vielleicht zu erwarten wäre, geändert wurden, so ist doch das quantitative Ergebnis der Änderung der Fettwerte zum Teil beträchtlich. Einen Überblick geben die Tabellen 27 und 28. Das Gesamtkollektiv von n = 96 wurde daher nach folgenden Kriterien in 4 Gruppen aufgegliedert:

- Gruppe A: Die Triglyceride nehmen von einer Untersuchung zur anderen um mehr als 100 mg/100 ml zu, oder Cholesterin steigt um mehr als 50 mg/100 ml an.
- Gruppe B: Die Triglyceride oder das Cholesterin nehmen um die gleichen genannten Beträge ab.
- Gruppe C: Hier steigen die TG um mehr als 100 mg/100 ml an, aber im Gegensatz dazu nimmt das Chol um mehr als 50 mg/100 ml ab oder umgekehrt, d.h., die TG nehmen um mehr als 100 mg/100 ml ab und Chol steigt um mehr als 50 mg/100 ml an.

Gruppe D: Rest der Fälle, d.h., Zu- oder Abnahme bei TG und Chol betragen weniger als 100 bzw. 50 mg/100 ml.

Von der ersten zur zweiten Untersuchung lagen die Verhältnisse, wie folgend dargestellt wird:

	A	B	C	D	
ohne Clofibrat n = 74	32,4 %	24,3 %	---	43,3 %	$\chi^2 = 17,17$ $p < 1 \%$
mit Clofibrat n = 22	---	68,3 %	---	31,7 %	

Tabelle 27: Änderungen der Lipidwerte von der 1. zur 2. Untersuchung.
Erläuterungen im Text

In der Gruppe A befanden sich etwa ein Drittel der nicht Clofibratbehandelten, aber keiner der Clofibrattherapierten.

In der Gruppe B waren nur 24,3 % der Patienten ohne Clofibrat, jedoch 68,3 % der damit Therapierten.

Gruppe C enthielt keinen Vertreter, Gruppe D ist ohne weitere Aussagekraft, denn sie enthält nur den Rest des Kollektivs. Von der 2. zur 3. Untersuchung waren die Verhältnisse ähnlich, die Unterschiede zwischen Clofibratgruppe und Kontrollen jedoch nicht mehr signifikant, wenn auch noch deutlich ausgeprägt.

	A	B	C	D	
ohne Clofibrat n = 59	20,4 %	33,9 %	3,3 %	42,4 %	$\chi^2 = 4,04$ n.s.
mit Clofibrat n = 37	10,8 %	48,7 %	8,1 %	32,4 %	

Tabelle 28: Änderungen der Lipidwerte von der 2. zur 3. Untersuchung.
Erläuterungen im Text

Bei fast 50 % der Clofibratbehandelten ist ein deutlicher Abfall der Lipidwerte zu erwie-

ren, während es bei der Vergleichsgruppe nur etwa ein Drittel der Patienten sind, welche der Gruppe B angehören. In Gruppe A steigen die Fettwerte immerhin noch doppelt so häufig ohne Clofibrat an als mit Clofibrat. In Gruppe C sind bei dieser Untersuchung wenige Patienten vertreten, was dadurch zustande gekommen sein könnte, daß einige Patienten in der 2. Untersuchung Clofibrat bekommen hatten, von der 2. zur 3. Untersuchung das Medikament aber nicht mehr verabreicht wurde. Gruppe D repräsentiert wieder den Rest der Überprüften.

Aus dieser Darstellung geht hervor, daß Clofibrat einen starken Anstieg der Fettwerte zuverlässig zu verhindern vermag, (Gruppe A), mehr noch, daß es die Fettwerte im Verlauf der Behandlung in zuverlässiger Weise zu reduzieren imstande ist (Gruppe B).

e) Der Einfluß des Clofibrats auf die Veränderungen der Lipoproteinmuster geht aus den folgenden Tabellen hervor. Es wird dabei berücksichtigt, ob Clofibrat überhaupt nicht, nur eine Periode lang oder zwei Perioden lang verabfolgt wurde. Die Tabelle 27 zeigt das Verhalten der Typen während einer Behandlungsperiode mit und ohne Clofibrat.

		Periode ohne Clofibrat n = 73			Periode mit Clofibrat n = 40			
Typ	n	o.B.	IIb	IIa+IV	o.B.	IIb	IIa+IV	n
o.B.	30	30,2 %	2,7 %	8,2 %	5,0 %	-	-	2
IIb	12	-	6,8 %	9,6 %	10,0 %	12,5 %	2,5 %	10
IIa+IV	31	5,5 %	2,7 %	34,3 %	32,5 %	7,5 %	30,0 %	28
		$\chi^2 = 41,66 \quad p < 1 \%$			$\chi^2 = 10,52 \quad p < 5 \%$			

Tabelle 29: Verhalten der Typen während einer Periode mit und ohne Clofibrat

Bei den nicht mit Clofibrat behandelten Patienten (linke Seite der Tab. 29) geht der Typ IIb in geringerem Umfang in eine normale LE über, als man es statistisch erwarten würde. Dasselbe gilt für die Typen IIa und IV; ebenso bleiben die pathologischen Typen statistisch signifikant häufiger unverändert, wenn kein Clofibrat verabreicht wurde.

Wurde aber Clofibrat eingesetzt (rechte Seite der Tab. 29), so findet man, daß der Typ IIb zwar etwas häufiger konstant bleibt als ohne Clofibrat, er aber auch weniger als erwartet in die Typen IIa und IV überwechselt. Auch wird er häufiger mit als ohne Clofibrat

normalisiert. Die Unterschiede sind in dieser Gruppe statistisch auffällig.

Bei Beobachtung über zwei Behandlungsperioden hinweg ergibt sich in der Gruppe ohne Clofibratgabe ebenfalls (s. Tab. 30), daß pathologische Typen signifikant häufiger konstant bleiben, als dies bei Einsatz des Clofibrats zu verzeichnen ist.

Wird die Clofibratwirkung über zwei Perioden hinweg verfolgt, so sind Unterschiede im Vergleich zur Gruppe ohne Clofibrat nicht mehr signifikant, obwohl die pathologischen Typen sich häufiger zur Norm bessern als ohne das Medikament. Die fehlende Signifikanz ist offenbar auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

		Periode ohne Clofibrat n = 73			Periode mit Clofibrat n = 40			
Typ	n	o.B.	IIb	IIa+IV	o.B.	IIb	IIa+IV	n
o.B.	28	41,0 %	3,6 %	5,4 %	-	-	-	0
IIb	7	3,6 %	7,1 %	1,8 %	15,8 %	-	10,5 %	5
IIa+IV	21	16,1 %	1,8 %	19,6 %	47,4 %	15,8 %	10,5 %	14
		$\chi^2 = 25,46 \quad p < 1 \%$			$\chi^2 = \text{n.s.}$			

Tabelle 30: Verhalten der Typen während zweier Perioden

Betrachtet man ergänzend die Mittelwerte von TG und Chol während beider Beobachtungszeiträume, so ergibt sich folgendes:

1 Periode kein Clofibrat erhalten (n = 73)						
	Beginn			Ende		
	$\bar{x}$	s_x		$\bar{x}$	s_x	
Gewicht	76,7	$\pm$	13,5	75,3	$\pm$	12,7
Gew. Index	1,37	$\pm$	0,23	1,36	$\pm$	0,22
NBZ	154,1	$\pm$	61,6	149,1	$\pm$	62,0
TG	244,1	$\pm$	207,7	233,8	$\pm$	196,8
Chol	291,7	$\pm$	72,1	289,1	$\pm$	69,0

2 Perioden kein Clofibrat erhalten (n = 60)					
	Beginn		Ende		
	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	
Gewicht	76,5	$\pm 14,4$	74,1	$\pm 12,7$	
Gew. Index	1,37	$\pm 0,24$	1,33	$\pm 0,21$	
NBZ	156,0	$\pm 64,7$	161,5	$\pm 70,5$	
TG	228,5	$\pm 166,4$	174,3	$\pm 94,4$	
Chol	282,3	$\pm 73,7$	275,3	$\pm 69,8$	

Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichung der untersuchten Größen während einer und zweier Perioden ohne Clofibrat

Wird während einer oder zweier Beobachtungsperioden kein Clofibrat verabreicht, so ändern sich die Fettwerte während der ersten Periode kaum, während zweier Perioden fallen die TG von $228,5 \pm 166,4$ im Mittel auf $174,3 \pm 94,4$, die Chol-Werte kaum (von $282,3 \pm 73,7$ auf $275,3 \pm 69,8$). Beide Werte sind jedoch nicht signifikant vom Ausgangswert verschieden.

Wird dagegen Clofibrat zum Einsatz gebracht, so bessern sich die Fettwerte erheblich, nämlich während einer Periode von $360,9 \pm 313,6$ auf $190,6 \pm 100,2$ bei den TG und von $331,6 \pm 53,1$ auf $284,1 \pm 59,2$ beim Cholesterin. Bei Beobachtung über zwei Perioden bessern sich die TG sogar von $420,5 \pm 329,9$ auf $175,3 \pm 122,17$, das Cholesterin von $341,0 \pm 41,2$ auf $273,9 \pm 48,3$. Bei beiden Perioden unter Clofibrat sind jeweils die TG-Werte statistisch auffällig vom Ausgangswert verschieden, die Chol-Werte sogar statistisch signifikant. Gewicht, Gewichtsindex und NBZ ändern sich unter diesen Bedingungen nicht signifikant.

Die Daten sind in Tab. 32 zusammengestellt.

1 Periode Clofibrat erhalten (n = 40)						
	vor Clof.-Gabe			nach Clof.-Gabe		
	$\bar{x}$	s_x		$\bar{x}$	s_x	
Gewicht	73,9	$\pm$	10,9	73,9	$\pm$	10,2
Gew. Index	1,36	$\pm$	0,19	1,35	$\pm$	0,18
NBZ	156,0	$\pm$	50,2	141,1	$\pm$	58,2
TG	360,9	$\pm$	313,6	190,6	$\pm$	100,2
Chol	331,6	$\pm$	53,1	284,1	$\pm$	59,2

2 Perioden Clofibrat erhalten (n = 19)						
	vor Clof.-Gabe			nach Clof.-Gabe		
	$\bar{x}$	s_x		$\bar{x}$	s_x	
Gewicht	69,8	$\pm$	9,7	69,7	$\pm$	8,7
Gew. Index	1,32	$\pm$	0,17	1,31	$\pm$	0,16
NBZ	169,2	$\pm$	52,3	167,7	$\pm$	89,6
TG	420,5	$\pm$	329,9	175,3	$\pm$	122,1
Chol	341,0	$\pm$	41,2	273,9	$\pm$	48,3

Tabelle 32: Mittelwerte und Standardabweichung der untersuchten Variablen während einer und zweier Perioden mit Clofibrat

f) Über das quantitative Ausmaß der Reduktion der Fettwerte bei den einzelnen Hyperlipoproteinämien zwischen der ersten und zweiten Untersuchung gibt die Tabelle 33 Auskunft.

Aus Tabelle 33 ist zu entnehmen, daß bei normaler LE zwischen der ersten und zweiten Untersuchung sowohl die Triglyceride, als auch das Cholesterin einen Anstieg ausführen, der sogar bei letzterem statistisch signifikant ist (alle unterstrichenen Werte sind signifikant vom Ausgangswert verschieden).

Der Typ IIb wies zwar eine mittlere Abnahme seiner TG- und Cholesterinwerte auf, welche bei den mit Clofibrat behandelten Diabetikern sehr viel deutlicher hervortraten als bei den nicht mit Clofibrat Therapierten, die Differenz war aber statistisch nicht signifikant.

Beim Typ IIa fielen die Triglyceride sowohl mit als auch ohne Clofibratapplikation statistisch signifikant ab. Beim Cholesterin war dieser Abfall für die Clofibrattherapierten viel

stärker als bei den Patienten ohne Clofibrat und statistisch signifikant vom ersten Wert verschieden.

Beim Typ IV zeigte sich nur unter Clofibrat ein statistisch signifikanter Abfall der TG-Werte und der Cholesterinspiegel.

Ohne Clofibrat sind die beobachteten Veränderungen zwar deutlich im Falle der TG, aber statistisch nicht signifikant; der Cholesterinwert fällt nur unbedeutend ab.

Typ	mit Clofibrat	n	ohne Clofibrat	n	gesamt	n
	$\bar{x}$ s_x		$\bar{x}$ s_x		$\bar{x}$ s_x	
TG	o.B. ---	-	$13,8 \pm 62,5$	30	$13,8 \pm 62,5$	30
	IIb $- 84,8 \pm 99,1$	7	$7,7 \pm 119,7$	12	$- 26,3 \pm 118,9$	19
	IIa $- 30,8 \pm 41,9$	7	$-19,7 \pm 23,0$	9	$- 24,6 \pm 31,9$	16
	IV $-398,4 \pm 273,3$	9	$-50,9 \pm 267,9$	22	$-151,8 \pm 309,6$	31
Chol	o.B. ---	-	$27,6 \pm 60,5$	30	$27,6 \pm 60,5$	30
	IIb $- 31,1 \pm 55,0$	7	$- 7,9 \pm 38,3$	12	$- 16,6 \pm 45,2$	19
	IIa $- 51,4 \pm 48,7$	7	$-13,8 \pm 49,1$	9	$- 30,3 \pm 51,0$	16
	IV $- 43,5 \pm 42,1$	9	$-36,2 \pm 84,6$	22	$- 38,3 \pm 74,1$	31

Tabelle 33: Mittelwerte der Zu- bzw. Abnahme der Fettwerte, nach Typen aufgeschlüsselt, von der 1. zur 2. Untersuchung

g) Anschließend wurde noch der Einfluß von Gewichtsveränderung, Blutzuckereinstellung und Therapieart auf Änderungen der TG- und Chol-Spiegel untersucht; an einem gesonderten Kollektiv von 146 Diabetikern, die keine antihyperlipidämische Therapie erhielten, wurde mit Hilfe multipler Regressionen der Einfluß der genannten Faktoren geprüft. Dabei wurde die Veränderung des TG- oder Chol-Spiegels (ΔTG , $\Delta Chol$) während einer Beobachtungsperiode von 6 Wochen ermittelt und der Einfluß der genannten Faktoren auf diese Änderung geschätzt. Diese Untersuchungen wurden zunächst am Gesamtkollektiv ($n = 146$) und dann auch an 5 Teilkollektiven, welche die jeweilige Behandlungsart repräsentieren, durchgeführt. Dabei ergaben sich folgende Resultate: Versucht man $\Delta Chol$ aus den übrigen Variablen zu schätzen, so zeigt sich beim Gesamt-

kollektiv, daß nur eine Abhängigkeit des ΔChol vom Ausgangswert selbst besteht, wohingegen die anderen Variablen beinahe keinen Einfluß ausüben. Betrachtet man dagegen die einzelnen Teilkollektive mit den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, so ergibt sich eine Verbesserung der Schätzung der Zielgröße, wenn man das Gewicht und auch den NBZ in die Berechnung mit einbezieht.

Die Abhängigkeit des ΔTG von den erwähnten Variablen stellt sich analog wie der Zusammenhang mit ΔChol dar, also beim Gesamtkollektiv nur eine Abhängigkeit des ΔTG von der Höhe des Triglyceridspiegels selbst, während sich in den Teilkollektiven eine schwach negative Korrelation zum Gewicht und eine positive zum NBZ aufzeigen läßt.

Das bedeutet:

1. Je höher das Gewicht des Patienten, desto schwieriger ist es, den TG-Spiegel zu verändern, oder anders formuliert, bei schlanken Patienten ist der TG-Spiegel leichter durch diätetische und blutzuckersenkende Maßnahmen zu beeinflussen als bei korpulenten Personen.
2. Je höher der Ausgangswert von TG und Chol bei den Patienten ist, desto einschneidender sind auch die Veränderungen während der einzelnen Beobachtungszeiträume, d.h., höhere Fettwerte gehen mit höheren Schwankungen einher als niedrige Blutfettspiegel.
3. Je höher die Änderung des NBZ, desto größer ist auch ΔChol .

Daraus ergibt sich als Konsequenz für den Therapeuten, daß in erster Linie das Gewicht normalisiert werden sollte und weiter der Blutzuckerspiegel auf ein normales Niveau zurückzuführen ist. Gelingt dies nicht, ist die Clofibratapplikation unumgänglich (s. vorhergehenden Abschnitt). Erst ein Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten scheint eine optimale Führung des Patienten zu gestatten, wobei die Disziplin der Patienten bezüglich Diät und Medikamenteneinnahme einen nicht zu unterschätzenden Faktor bei der Kalkulation des Therapieerfolges darstellt, welcher in diesen Ausführungen aber nicht zum Ausdruck kommen kann.

D. DISKUSSION

Außer der vorliegenden Untersuchung wurden bisher zwei Studien über die Lipide bei ambulant betreuten Diabetikern bekannt, die auch auf eine Serumlipiduntersuchung bei Diabetes mellitus ausgerichtet waren, nämlich die von Bergqvist (10) und Khachadurian (64). Erstgenannter untersuchte 77 Männer und 107 Frauen, letzterer 54 Männer und 96 Frauen. Da auch in unserem Patientengut die Frauen in der Überzahl sind, sollten die Untersuchungen vergleichbar sein.

Bei unserer Evaluation wurde ein Verhältnis von 2 : 3 zwischen Männern und Frauen beobachtet, d.h., Frauen erkrankten häufiger als Männer.

Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Erläuterungen von Knußmann (67), der sogar ein Verhältnis von 2 : 1 mit Überwiegen der Frauen feststellen konnte. Danach hatten Frauen einen Mortalitätsindex von 3,5 %, während Männer mit nur 1,7 % einen wesentlich günstigeren Anteil vorzuweisen hatten. Mehr als die Hälfte aller kontrollierten Diabetiker war älter als 60 Jahre, während über ein Drittel der Patienten zwischen 40 und 60 Jahre alt war und nur ca. 13 % waren dem jugendlichen Diabetestyp zugehörig. In der Bergqvist'schen Reihe war die Altersverteilung ähnlich.

Die Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus war gekennzeichnet von der frisch entdeckten Erkrankung bis zu einem Patienten, der schon 32 Jahre damit behaftet war.

Bezüglich des Gewichtsverhaltens waren je etwa ein Viertel aller Untersuchungen normalgewichtig, leicht, mittel und stark übergewichtig. Dabei betrug der Anteil der normalgewichtigen Frauen etwa 16 %, der der normalgewichtigen Männer war mit 34 % doppelt so hoch.

Der Blutdruck war bei etwa einem Fünftel aller Patienten normal, die Hälfte hatte einen mäßig erhöhten Blutdruck, beinahe ein Drittel war sicher hyperten. Bhu (13) konnte ebenso wie wir keine positive Korrelation zwischen Diabetesdauer und Höhe der Fettspiegel oder dem Blutdruckverhalten (124) nachweisen.

Banerjee (5) untersuchte vorwiegend Altersdiabetiker, Sharma (105) vorwiegend insulinabhängige Diabetiker und beide kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Bhu. Dennoch bestand eine auffällige positive Korrelation zwischen Blutdruckwert und Cholesterinspiegel, den zu erklären schwer fallen dürfte.

Wir behandelten ein Fünftel unserer Patienten mit Insulin, die gleiche Anzahl benötigte nur eine diätetische Unterweisung. Unter Sulfonylharnstoffmedikation erwiesen sich 25 %

- bezüglich des Blutzuckerspiegels - als genügend therapiert, der Rest des Kollektivs wurde zu gleichen Teilen mit Insulin + Biguanid, SH + Biguanid und Biguanid allein eingestellt. Von diesem Patientengut hatten 24,2 % sicher pathologische Cholesterinwerte, 36,5 % erhöhte Triglyceridwerte. Diese Zahlen sind in guter Übereinstimmung mit z.B. Bergqvist, welcher bei ca. 19 % Cholesterinwerte über 300 mg/100 ml und bei ca. 35 % Triglyceridwerte über 200 mg/100 ml beobachten konnte. Bei Untersuchungen von Arteriosklerosekranken wurden Hyperlipämien in etwa gleicher prozentualer Häufigkeit entdeckt (12, 123, 72). Greenhalgh (44) z.B. beobachtete bei 39 % seiner Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit Triglyceridelevationen und bei 15 % Cholesterinveränderungen, Beyrer (12) verzeichnete sogar bei 33 % seines Krankengutes Cholesterinanstiege. Dieser Wert wurde aber von anderen Autoren nicht in diesem Ausmaß beobachtet. Die Mehrzahl der Angaben lag zwischen 10 und 20 %.

In der Gruppe mit Cholesterinwerten unter 300 mg/100 ml war der Triglyceridspiegel nur etwa halb so hoch wie der Triglyceridspiegel bei der Gruppe mit Cholesterinwerten über 300 mg/100 ml. Diese umgekehrte Betrachtungsweise aus der Sicht erhöhter Cholesterinspiegel läßt interessante Schlüsse zu, so zum Beispiel, daß im Diabetes erhöhte Cholesterinwerte im Gefolge der erhöhten Triglyceride stehen. Wir fanden eine positive Korrelation zwischen Triglycerid- und Cholesterinveränderungen im Blutserum, ebenso wie Garcia-Palmieri (37). Von mehreren Autoren wird jedoch aufgrund ihrer Untersuchungen ein solcher Zusammenhang abgelehnt, z.B. (52).

Deutliche Differenzen treten bei der getrennten Untersuchung von Männern und Frauen auf. Der Gewichtsindex liegt bei den Männern um 20 % niedriger als bei den Frauen, auch der Blutdruck ist geringer. Dadurch, daß die weiblichen Individuen häufiger übergewichtig sind, ist bei ihnen ein gehäuftes Vorkommen von Diabetes mellitus erklärlich. Dies Ergebnis steht in Einklang mit der Arbeitsgruppe um Oberdisse (20). Danach haben fast 50 % aller Adipösen eine gestörte Glucosetoleranz.

In der Gruppe mit Cholesterin >330 haben zwar die Männer einen um fast 90 mg/100 ml höheren Triglyceridspiegel als die Frauen, statistische Signifikanz besteht jedoch nicht. Es ist aber nicht ohne weiteres einsehbar, warum der TG-Wert bei den stärker übergewichtigen Frauen nicht höher ist als bei den im Mittel weniger übergewichtigen Männern. Bertolini (11) konnte, ebenso wie wir in unserem Gesamtkollektiv sowohl hinsichtlich des Cholesterin- als auch des Triglyceridverhaltens keine geschlechtsspezifischen Unterschiede herausstellen.

Auch in unserem Kollektiv deutet alles darauf hin, daß bei etwa gleichem Gewichtsindex eine relative Präponderanz des Triglyceridspiegels bei Männern gegenüber den Frauen herauszustellen ist. Dies tritt besonders in Augenschein, wenn man das Geschlechterverhalten einer pathologischen Lipoproteinelektrophorese zur Beurteilung heranzieht. Während 52,5 % der Frauen durch ein pathologisches LE-Muster im Serum ausgewiesen waren, hatten etwa 6 % weniger Männer pathologische Werte (46,8 %). Der Unterschied ist aber nicht signifikant. Der Typ IV überwog bei den Männern, während die Typen IIa und IIb eindeutig bei den Frauen den Vorrang hatten. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Schneider (97), welcher seine Untersuchungen jedoch an Coronarpatienten durchgeführt hatte.

Von unseren Diabetikern fielen 50,3 % mit einer pathologischen Lipoproteinelektrophorese auf. Typ IV war mit 24,6 % des Gesamtgutes am häufigsten, gefolgt von den Typen IIa und IIb mit 11,8 bzw. 10,8 %, der Rest waren seltene Typen sowie einige nicht sicher beurteilbare Elektrophoresen. Während die mittlere Höhe der Triglycerid- und Cholesterinspiegel häufig verschieden angegeben wird, liegt nur eine exakte Angabe über die Typenverteilung speziell der diabetischen Erkrankung von Kremer (68) vor. Danach waren jeweils 14,9 % der Diabetiker mit den Typen IIa und IIb behaftet, bei 28,7 % manifestierte sich ein Typ IV. Diese Angaben decken sich gut mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen. Damm (26) wies jedoch bei 70 % von Diabetikern ohne klinische Zeichen der arteriellen Verschlußkrankheit bereits ein pathologisches Rheogramm nach, was die Bedeutung der diabetischen Angiopathie unterstreicht. Umgekehrt geben jedoch viele Autoren an (124), daß bei etwa 10 bis 20 % der Patienten mit Hyperlipoproteinämie ein klinisch manifester Diabetes mellitus besteht, und daß bei weiteren 30 % der Fälle eine pathologische Glucosetoleranz ermittelt werden kann. Kremer et al. fanden bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit ohne Diabetes mellitus den Typ IIa mit 9 %, den Typ IIb mit 6,8 % und den Typ IV mit 27,3 % an. Auffallend ist dabei der fast gleiche Prozentsatz des Typs IV bei Diabetikern und p.a.V.-Kranken.

Bei Patienten mit Coronarerkrankung bezifferte Berg (9) die Anwesenheit des Typs II mit 15,4 %, ohne den Typ weiter zu unterteilen, die des Typ IV mit 38,2 %. Klemens (65) fand bei 75 % von Herzinfarkt- und Angina-pectoris-Patienten erhöhte Serumlipide. Aus dem Berichteten erhellt sich die Tatsache, welche Bedeutung pathologische Lipoproteinspektren bei Diabetes mellitus besitzen. Da diese Konstellation von Diabetes und Hyperlipidämie in über 50 % der Fälle besteht, sollte stets danach geforscht werden.

Die Frage, ob der LE-Typ von der Diabetesdauer abhängig sei, muß dahingehend beantwortet werden, daß mit der Dauer des Diabetes der Typ IIa nur insignifikant zunimmt, während die Typen IIb und IV ebenfalls nicht signifikant abnehmen. Eine Erklärung für dieses Verhalten könnte sein, daß mit längerer Laufzeit des Diabetes die Patienten mit zusätzlichen TG-Erhöhungen gefährdeter sind als die Patienten mit reiner Cholesterinvermehrung und somit eher zu Komplikationen neigen als Patienten mit Typ IIa. Dies Ergebnis spräche gegen die Auffassung von Kannel (60), jedoch für die von Heinle (49) und Wood (125), welche auf die bisher zu wenig hervorgehobene Bedeutung der Hypertriglyceridämie hinwiesen.

In der Beziehung zwischen Patientenalter und LE-Typ konnte herausgearbeitet werden, daß die Häufigkeit aller drei Typen mit dem Alter ansteigt. Untersuchungen, wonach der Typ II bei jüngeren Individuen gegenüber dem Typ IV bevorzugt sein soll (74), konnten wir nicht bestätigen. Der Unterschied mag darin liegen, daß der zitierte Autor nur Patienten mit gesichertem Herzinfarkt untersuchte.

Eine gute Korrelation konnte auch zwischen der Einstellungsgüte und dem LE-Typ IV herausgestellt werden, auch der Triglyceridspiegel korrelierte dem entsprechend mit der Höhe des Blutzuckerspiegels sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Sterky (110) konnte keine Relation zwischen NBZ und Blutfetten bei Kindern nachweisen. Bei Frauen nimmt auch der Typ II mit Verschlechterung der Einstellungsgüte etwas zu, nicht aber bei Männern. Statistische Signifikanz für den Cholesterinparameter besteht allerdings auch in unserem Kollektiv nicht. Gross (46) konnte ebenso wie Bergqvist (10) und Sharma (105) zwar eine positive Korrelation zwischen NBZ und Triglyceriden herstellen, nicht aber eine solche zwischen NBZ und Cholesterinspiegel. Dagegen korrelierten bei Garcia-Palmieri (37) Blutglucose und Cholesterin. Die Höhe der Fettspiegel war in unserem Material abhängig vom Alter, aber auch vom Geschlecht. Die TG stiegen bei Männern mit zunehmendem Alter steil an bis zum 60. Lebensjahr, um dann auf dieser Höhe zu verharren, während Frauen in jüngeren Jahren bereits höhere Triglyceridspiegel hatten, welche mit steigendem Alter etwas abnahmen. Die Cholesterinwerte stiegen bei beiden Geschlechtern kontinuierlich mit dem Alter an, wobei den Frauen etwas höhere Ausgangswerte zukamen. Über eine knappe positive Korrelation zwischen TG und Patientenalter berichtete Bergqvist (10), konnte aber eine solche zwischen Alter und Cholesterinwert nicht nachweisen. Die erwähnten Bewegungen ließen sich jedoch in unserem Material statistisch nicht sichern. Ebenso bestand keine statistisch signifikante Beziehung

zwischen Diabetesdauer und Höhe der Blutlipidspiegel. Khachadurian (64) konnte einen mit steigender Diabetesdauer mäßig zunehmenden Cholesterinspiegel beobachten, ebenso Banerjee (5). Auch Bhu (13) beobachtete einen höheren Cholesterinspiegel, wenn die Diabetesdauer länger als drei Jahre betrug, konnte aber auch keine positive Korrelation nachweisen. Anders verhielt es sich mit der Beurteilung der Fettwerte in Abhängigkeit vom Gewichtsindex. Mit steigendem Index klettern die Triglyceride rapide in die Höhe. Dieser Zusammenhang wird von kaum einem anderen Beschreiber abgelehnt. Stellvertretend mag wiederum die Arbeit von Braunsteiner (16) sein. Bei Männern stieg mit erhöhtem Gewichtsindex das Cholesterin mäßig, nicht so bei den Frauen, wo das Cholesterin bei mittelgradigem Übergewicht am größten war. Im Gesamtmaterial bestand ebenso wie bei Braunsteiner keine Korrelation zwischen Gewichtsverhalten und Cholesterinspiegel. Wiederum war es Garcia-Palmieri (37), bei dessen Untersuchungen Cholesterin mit dem relativen Körpergewicht korreliert war.

Bei der Prüfung der Beziehungen zwischen antidiabetischer Therapie und Typenverteilung sowie Höhe der Fettspiegel wurden einige erwähnenswerte Unterschiede gefunden. Bei der alleinigen Insulinbehandlung waren die Typen IIa, IIb und IV sehr gleichmäßig verteilt, die Fettwerte im Vergleich zu anderen Behandlungsarten viel niedriger. Nur bei isoliert mit Tolbutamid behandelten Patienten liegt der TG-Spiegel niedriger, wobei man aber nicht übersehen sollte, daß auch der NBZ viel niedriger ist. Zusätzliche Biguanidgabe zur Insulintherapie verschiebt die Relationen der LE-Typen eindeutig zugunsten des Typs IV, so daß Typ IV häufiger ist als IIa und IIb zusammen. Die Triglyceride steigen massiv an, das Cholesterin dagegen nur sehr wenig. Bei Tolbutamidbehandelten ist das Verhältnis der Typen auch in etwa ausgeglichen, Tolbutamid/Biguanid-Behandelte haben wiederum einen höheren TG-Spiegel als bei Tolbutamidmonotherapie. Bei Glibenclamid bestehen ähnliche Zusammenhänge bezüglich der Typenverteilung wie bei Tolbutamid, jedoch liegt ein Unterschied darin, daß die Fettwerte sehr viel höher sind als bei Tolbutamidtherapierten, wobei auch die NBZ-Werte bei Glibenclamidgabe höher sind. Chandalia (22) konnte den Befund erheben, daß die freien Fettsäuren bei Glibenclamidtherapie ansteigen, welches die erhöhten Triglyceridwerte erklären könnte. So verwundert auch nicht, daß bei Glibenclamid/Biguanidtherapie der Typ IV in der Häufigkeit von den anderen Typen absticht. Bei Biguanidmonotherapie sind die Typen IIa, IIb und IV wieder gleich häufig, bei ausschließlicher Diätbehandlung überwiegt der Typ IV. Zwei Tatsachen sollten noch einmal hervorgehoben werden:

1. Sowohl bei Diätbehandlung als auch besonders bei Kombination von Biguanid mit anderen Präparaten wird ein signifikantes Überwiegen des Typs IV gegenüber IIa und IIb deutlich, während sonst die Typen etwa gleich verteilt sind.
2. In allen Behandlungsarten haben etwa die Hälfte der Fälle eine normale LE, die andere Hälfte eine pathologische Lipoproteinelektrophorese. Eine Ausnahme bildet nur die Glibenclamid/Biguanidtherapie, bei der etwa doppelt so häufig ein pathologisches LE-Muster besteht wie ein normales. Das genaue Gegenstück dazu ist die Insulintherapie, bei welcher die wenigsten auffälligen Lipoproteinelektrophoresen überhaupt gefunden werden. Möglicherweise ist dies auf den Altersunterschied beider Gruppen zurückzuführen.

Ein solch umfassender Vergleich der einzelnen Behandlungsarten wie der hier dargestellte wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Einige Darstellungen wiesen auf das Lipidverhalten bei einzelnen Therapieformen hin. Morris (85) konnte den TG-Spiegel bei Chlorpropamid-Behandlung um etwa 19 % senken. Angaben über den Chol-Spiegel fehlen in dieser Arbeit. Auch bei uns wurden unter Anwendung von Tolbutamid oder Glibenclamid niedere Triglyceridspiegel erreicht. Hulse (53) beobachtete bei SH-Therapie einen Abfall um 19 % bei den Triglyceriden und von 12 % beim Cholesterin. Jones (54) konnte unter Insulindauerinfusion einen Abfall der TG um 55 bis 84 % registrieren.

Canessa (20) fand einen Abfall der Triglyceride um durchschnittlich 126 mg/100 ml bei Glibenclamidtherapie, das Cholesterin sank im Mittel um 56 mg/100 ml.

Schwartz (99) beobachtete bei Phenforminbehandelten ein um ca. 40 mg/100 ml reduziertes Cholesterin und eine ebenso große Depression der TG gegenüber Insulin oder Tolbutamid. Auch von Kattermann (62) liegen umfangreiche Untersuchungen zu diesem Themenkreis vor. Er sah unter Buformingabe ebenso wie Michaelis (81) einen Anstieg der freien Fettsäuren. Tolbutamidbehandelte zeigen ähnlich der alleinigen Diätbehandlung leichte Senkungen der FFA. Auch die Triglyceridspiegel fallen bei dieser Untersuchung nach Tolbutamid ca. 30 mg/100 ml. Buformin beeinflusste die Triglyceride wenig, während die Cholesterinwerte signifikant absanken. Hingegen steigen sie unter Tolbutamid leicht an.

Gershberg (39) und Kahan (57) beobachteten unter Buformin signifikante Senkungen des Cholesterins. In unserem Kollektiv kann dies höchstens für die Glibenclamid-Phenforminkombination bestätigt werden. Geldermans berichtete, daß unter Phenformin die Cholesterinwerte verringert wurden, während die Triglyceride leicht erhöht waren (38). Diese

Auffassung deckt sich noch am ehesten mit unseren Ergebnissen von erhöhten Triglyceriden bei Biguanidbehandelten. Auch sind wir nicht der Meinung, daß ein Pharmakon, welches die freien Fettsäuren zum Anstieg bringt, einen geringen oder überhaupt keinen Einfluß auf den Neutralfettmetabolismus nach sich ziehen sollte, sind doch die FFA, wie Walton (116) zeigte, die Vorläufer der endogen gebildeten VLDL- oder prae- β -Lipoproteine.

Soweit dem Autor bekannt ist, wurden Verlaufsbeobachtungen an ambulant behandelten Diabetikern mit dem Ziel der Blutlipidüberwachung bisher nicht durchgeführt. Wir haben nur die Typen IIa, IIb, IV und Patienten mit normaler LE in diese Untersuchung aufgenommen, weil die anderen Typen im Verhältnis hierzu selten sind. Von der ersten bis zur letzten Untersuchung nehmen die Triglycerid- und Cholesterinwerte deutlich ab, wobei die Clofibratbehandelten eine stärkere Fettspiegelsenkung erfahren als die nur mit Antidiabetica eingestellten Patienten. Die Cholesterinspiegel waren durch die antidiabetische Therapie nur ungenügend zu beeinflussen, während bei den Serum-TG eine Tendenz zur Verminderung angezeigt wurde. Zusätzliche Clofibratgabe beeinflußte den Cholesterinspiegel zwar gering, aber statistisch signifikant. Der Triglyceridspiegel wurde in stärkerem Maße reduziert als unter antidiabetischer Therapie allein. Besonders verhinderte Clofibrat während der Beobachtungszeit einen stärkeren Anstieg der Fettwerte, welche bei der Vergleichsgruppe statistisch signifikant zunahmen. Hervorzuheben ist, daß Clofibrat auch die Schwankungsbreite der Blutlipide verkleinert.

Über die Veränderlichkeit der Lipoproteinstmuster im Verlauf der drei Untersuchungen gibt der nächste Abschnitt Auskunft.

Wenn man die Fälle über sechs Monate beobachtet, so erkennt man, daß sich die Typen IV und IIa gut bessern lassen, der Typ IIb dagegen nur schwer zu beeinflussen ist. Betrachtet man die Veränderungen der Fettwerte selbst, ergibt sich, daß während der ersten Periode der Überwachung ohne Clofibrat die Triglyceride oder das Cholesterin bei etwa einem Drittel der Patienten stark zunehmen. Von diesen Patienten hatte keiner Clofibrat erhalten. Bei etwa einem Viertel der nicht mit Clofibrat Behandelten fallen dagegen die TG oder das Cholesterin stark ab, in der Gruppe der Clofibratbehandelten sind es mehr als drei mal so viele. Daraus geht hervor, daß Clofibrat einen starken Anstieg der Fettwerte verhindern kann, ja sogar zu einer guten Besserung der erhöhten Lipide beiträgt.

Unter einem etwas anderen Blickwinkel zeigt der nächste Abschnitt (S. 59), daß eine Veränderung pathologischer Typen zur Norm mit Clofibrat leichter zu erreichen ist als

ohne. Ebenso wird ein Übergang der pathologischen Typen in andere pathologische häufiger registriert, wenn Clofibrat nicht zur Anwendung kommt. Die pathologischen LE-Muster bleiben ohne Clofibrat signifikant häufiger konstant als mit Clofibrat. Der Typ IV wechselt, wenn er nicht in eine normale LE übergeht, häufig in Typ IIb über, was mit der Meinung Bilheimers (129) in Einklang zu bringen ist, wonach der Typ IIb eine Abbaustufe des Typs IV darstellen soll.

Betrachtet man dazu noch die Mittelwerte für Gewicht, Gewichtsindex, NBZ, TG und Chol während der beiden Beobachtungszeiträume, so ändern sich ohne Clofibrat die Werte für TG und Chol nur in nicht signifikantem Ausmaß. Wird dagegen Clofibrat für zwei Perioden verabfolgt, bessern sich die TG statistisch auffällig, das Cholesterin sogar statistisch signifikant.

Um das Ausmaß der Senkung in den untersuchten Typen zu erfassen, wurde dieses getrennt für die einzelnen Typen berechnet. Für die Gruppe mit normaler LE gilt, daß die TG im untersuchten Zeitabschnitt ohne Clofibrat leicht ansteigen, was auch für das Cholesterin Gültigkeit besitzt.

Beim Typ IIb nimmt mit Clofibrat der TG-Spiegel stärker ab als ohne das Pharmakon, ebenso verhält sich der Cholesterinspiegel. Bei beiden Fettwerten ist der Abfall nicht signifikant, was mit der weiter oben dargelegten Auffassung in Übereinstimmung ist, der Typ IIb sei am schwersten beeinflussbar. Hierbei sollte man nicht zögern, Clofibrat zu verabreichen, denn Brown (17) hat besonders auf diesen Mischtyp bei der Entstehung vaskulärer Komplikationen hingewiesen.

Der Typ IIa ändert seine TG-Werte in beiden Gruppen signifikant. Auch beim Cholesterin zeigt sich in diesem Falle eine Verminderung, welche aber nur bei den Clofibratbehandelten signifikant ist.

Am stärksten werden jedoch die Werte bei Patienten mit Typ IV beeinflusst, wobei die Triglyceride besonders durch Clofibrat massiv gesenkt werden, die Cholesterinwerte werden ebenfalls nur im Falle der Clofibratbehandlung signifikant erniedrigt. Nach dem Berichteten kann es als statistisch gesichert gelten, daß Clofibrat eine eindeutige vorbeugende Wirkung gegen die Verschlechterung der Fettstoffwechselstörung besitzt. Ohne das Mittel ist eine Senkung der Lipide zwar auch zu erreichen, aber mit dem Zusatz des Therapeutikums zur üblichen antidiabetischen Therapie ist sie noch häufiger.

Über die experimentellen Ergebnisse bei Clofibrattherapie wurde bereits im theoretischen Teil berichtet. Klinische Untersuchungen mit diesem Pharmakon beschränken sich meist

auf Patienten mit primärer Hyperlipoproteinämie. So berichtete Sohdi (106) über eine Senkung der Plasmatriglyceride um 38 %. Cholesterin wurde in dieser Untersuchungsreihe nicht berücksichtigt. Reuter (93) sah einen Abfall der Triglyceride um 49 %, für das Cholesterin gab er eine Senkung um 18 % an. Mietinnen (82) untersuchte sowohl Typ IV als auch Typ IIb getrennt. Er fand ebenso wie wir, daß beim Typ IV sowohl die TG wie auch Chol öfter um mehr als 10 % gesenkt wurden als beim Typ IIb. Die Triglyceridwerte wurden bei 85 % der Fälle von Typ IV und Typ IIb gesenkt. Cholesterin verringerte sich bei Typ IV in 62 % der Fälle und bei Typ IIb in 52 % der Fälle. Mietinnen (83) stellte auch fest, daß bei Typ IV Patienten eine erhöhte Cholesterinproduktion stattfindet, daß der Spiegel im Plasma nur deshalb nicht erhöht sei, weil Cholesterin vermehrt ausgeschieden wird. Dies steht im Einklang mit unserer Beobachtung, wonach anfänglich eine signifikante Cholesterinabnahme bei unseren Typ IV-Patienten statthat. Bei Typ IIa beobachteten wir eine Abnahme des Cholesterins um beinahe 11 %, um ca. 8 % bei den TG, beim Typ IIb um 11,2 und 24,8 % und beim Typ IV um 1 % und 50,2 % respective. Clofibrat bessert also in erster Linie erhöhte Neutralfette. Das Ausmaß der Senkung ist nicht dasselbe, wie es bei primären Hyperlipoproteinämien beschrieben wurde (s.o.). Fulton (36) deutete bereits an, daß Patienten mit erhöhtem Blutglucosespiegel weniger gut auf das Medikament ansprechen als normoglycämische Personen.

Daß auch anderen Faktoren (Gewicht, NBZ und Therapieform) das Lipoproteinstmuster verändern, gelangt im letzten Abschnitt zur Darstellung. Als Resumé dieser Analyse ist festzustellen, daß alle oben genannten Größen einschließlich der Höhe der Fettwerte selbst Einfluß auf die Fettwerte nehmen. Mit allem Vorbehalt läßt sich das Ergebnis etwa so interpretieren, daß das Gewicht in erster Linie den TG-Spiegel bestimmt, die Schwankungen des NBZ einen Einfluß auf den Cholesterinspiegel besitzen. Auch die Höhe der Fettspiegel ist positiv korreliert mit der Schwankungsbreite der Fettwerte.

Zum Abschluß der Arbeit sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei Biguaniden in Kombination mit anderen Antidiabetika höhere Lipoproteinwerte beobachtet wurden. Wie bereits erwähnt, berichtete Kattermann (62) über erhöhte FFA-Werte bei Biguanidbehandelten. Worauf diese Erhöhung der Blutfettspiegel bei dieser Kombinationstherapie zurückzuführen ist, ist bisher unbekannt. Es wäre lohnenswert, dieser Frage in weiteren prospektiven Untersuchungen nahezukommen, zumal Berichte von Clint und Meinert (23) zur Vorsicht im Umgang mit oral applizierten Antidiabetika - angeschuldigt wurden von den Au-

toren speziell Sulfonylharnstoffderivate - mahnen, weil diese nach Meinung der Autoren das Arteriosklerosisrisiko erheblich vergrößerten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Einführung in die Problematik des Lipoprotein- und Blutzuckermetabolismus und ihrer Verknüpfungspunkte erfolgte die Beschreibung des Kollektivs. Bei 471 Diabetikern eines ambulanten Klientels wurden neben anderen Größen die Höhe des Blutzuckers und der Fette im Blutserum bestimmt und die Lipoproteinelektrophorese in Agarosegel durchgeführt. Es wurde versucht, die Beziehungen zwischen den bestimmten Werten aufzuzeigen.

In diesem Kollektiv konnte eine Abhängigkeit der Diabetesdauer vom Alter nur bei Männern verifiziert werden. Nur ca. 25 % des Kollektivs hatten eine länger als zehnjährige Diabetesdauer aufzuweisen. Bei der Prüfung des Gewichtsverhaltens fiel auf, daß etwa nur ein Drittel der Patienten normalgewichtig war, wobei die Frauen den größeren Anteil der Übergewichtigen stellten. Zusätzlich litt beinahe ein Drittel der Patienten an einer Hypertonie. Auch hier waren die weiblichen Personen in der Überzahl. Ein Fünftel der Patienten wurde rein diätetisch betreut, etwa ein Drittel der Patienten war Insulinbedürftig, beinahe die Hälfte wurde mit oralen Antidiabetica eingestellt.

Von diesen Patienten hatten 36,5 % erhöhte Triglycerid- und 24,2 % Cholesterinwerte über 330 mg/100 ml. Die Patienten mit erhöhten Chol-Werten wiesen im Schnitt einen doppelt so hohen Triglyceridspiegel auf als diejenigen mit normalem Cholesterinspiegel. Es waren ferner Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Bezug auf Blutdruck und Gewicht auszumachen, ebenso lag der Blutzuckerspiegel bei Frauen höher. Bei Männern waren die Triglyceride höher, wobei diese nur knapp das 5 %-Niveau statistischer Signifikanz verfehlten.

In der Lipoproteinelektrophorese überwog der Typ IV mit 24,6 %, gefolgt von Typ IIa mit 11,8 und Typ IIb mit 10,8 % des Gesamtmaterials. Weniger als die Hälfte (49,8 %) hatten eine normale Lipoproteinelektrophorese. Die LE-Typen waren abhängig von der Einstellungsgüte, so besonders die Typen IV und IIb, weniger Typ IIa. Bei guter Einstellung war eine normale LE signifikant häufiger als bei schlechter. Die Blutzuckerwerte fielen mit zunehmendem Lebensalter leicht ab, die Fettwerte stiegen dagegen an. Auch einen wichtigen Einfluß auf die Höhe der Blutfettwerte nimmt das Gewicht, wobei mit steigendem Gewicht der Triglyceridspiegel (signifikant) wie auch der Chol-Spiegel (nicht signifikant) anstieg. Mit Verschlechterung der Einstellungsqualität wurden sowohl die TG als auch das Chol höher gefunden. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen NBZ

und TG, nicht aber für Cholesterin. Ungeachtet dessen bestand aber eine signifikante Korrelation zwischen TG und Cholesterin.

Auch die Behandlungsart war nicht ohne Einfluß auf die Lipidkonstellation. Der Typ IIa war bei Glibenclamidbehandlung auffällig häufig, dagegen bei Kombination von Glibenclamid mit Biguanid auffällig seltener als bei anderen Behandlungsarten. Bei der letztgenannten Behandlungsart ist dagegen der Typ IV auffällig häufiger. Unter Insulin wird am häufigsten eine normale LE beobachtet. Bei Kombination von Biguanid mit einem Sulfonharnstoffderivat ist der Typ IV statistisch signifikant häufiger als bei Monotherapie mit SH-Derivaten. Bei Tolbutamidbehandelten ist der TG-Spiegel relativ niedrig. Bei rein diätetischer Behandlung ist er relativ hoch. Bei alleiniger Therapie mit Glibenclamid oder alleiniger Biguanidtherapie beobachteten wir die höchsten Cholesterinwerte.

Bei 96 Diabetikern mit pathologischer LE wurden sodann Verlaufsbeobachtungen in dreimonatigen Abständen durchgeführt mit dem Ziel, die Schwankungen unter alleiniger antidiabetischer Therapie und unter zusätzlicher Clofibrateinwirkung zu vergleichen. Während der beiden Beobachtungszeiträume fielen die Fettwerte der Clofibratbehandelten signifikant stärker ab als die der nicht Behandelten. Die Frage, welcher LE-Typ am besten durch den Clofibrateinfluß gebessert wurde, konnte dahingehend beantwortet werden, daß Typ IV und IIa besser beeinflussbar waren als der Typ IIb. Die Typen IIa und IV zeigten signifikante Verminderungen der TG- und Cholesterinwerte, wenn Clofibrat verabreicht wurde. Ohne das Pharmakon waren die Veränderungen nur insignifikant.

In der abschließenden Diskussion wurden die Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen und nochmals auf die Gefahren der Therapie mit oralen Antidiabetica hingewiesen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADAMS, L.L.,
W.W. WEBB,
H.J. FALLON
Inhibition of hepatic triglyceride formation by
clofibrate.
J. clin. Invest. 50: 2339-2346 (1971)
- 2) ALBRINK, M.I.
Hyperglyceridemia.
J. Am. Med. Ass. 189: 1038 (1964)
- 3) BAGDADE, J.D.,
D. PORTE,
E.L. BIERMAN
Acute insulin withdrawal and the regulation of
plasma triglyceride removal in diabetic subjects.
Diabetes 17: 127-132 (1968)
- 4) BAGDADE, J.D.,
D. PORTE,
E.L. BIERMAN
Diabetic lipemia: A form of acquired fat induced
lipemia.
New Engl. J. Med. 276: 427-433 (1967)
- 5) BANERJEE, R.N.,
B. CHAKRAVARTY,
S.R. GUPTA
The significance of vascular complications,
blood lipid alterations and J^{131} -Lipidtolerance
test in diabetes mellitus.
Ind. J. Med. Res. 57: 1105-1114 (1969)
- 6) BARRET, A.M.
The effect of chlorphenoxisobutyric acid on
the release of free fatty acids from isolated
adipose tissue in vitro.
Brit. J. Pharm. 26: 363-371 (1966)
- 7) BEAUMONT, J.L.,
L.A. CARLSON,
G.R. COOPER,
Z. FEJFAR,
D.S. FREDERICKSON,
T. STRASSER
Classification of hyperlipidemias and hyperlipo-
proteinemias.
Bull. Wld. Hlth. Org. 43: 891-915 (1970)
- 8) BECKMANN, R.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide.
Dtsch. Med. Wschr. 90: 1589-1594 (1965)
- 9) BERG, G.,
K. BACHMANN,
F. MATZKIES,
D. BERGNER,
W. GRABNER,
E. BORNHOFEN,
P. STÜRZENHOFECKER,
D. SAILER
Beziehungen zwischen Stoffwechselerkrankungen
und Schweregrad der Coronarkrankheit.
Arzneimittelforschung 22: 1806-1807 (1972)
- 10) BERGQVIST, N.
Serum lipids in an ambulatory diabetic clientele.
Effect of the therapy with Atromidin.
Acta Med. Scand. 187: 213-218 (1970)
- 11) BERTOLINI, A.M.,
A. SANTAGOSTINO
Plasma lipid pattern in the diabetic before and
after insulin treatment.
Acta Diabetol. lat. 9: 358-372 (1972)

- 12) BEYRER, K.,
R. MAY,
S. SAILER
Blutlipide und Glucosetoleranz bei 100 Patienten
mit arteriosklerotischem Verschuß der unteren
Gliedermaßen.
Wien. Klin. Wschr. 80: 392-394 (1968)
- 13) BHU, N.,
I.C. SOGANI,
L.R. SARIN
Serum lipoproteins and glycoproteins in diabetic
subjects.
J. Ass. Physicians India 17: 573-578 (1969)
- 14) BÖHLE, E.,
H. DITSCHUNEIT,
F. MELANI,
J. BEYER,
K. SCHÖFFLING,
E.F. PFEIFFER
Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren.
Dtsch. Med. Wschr. 91: 1083-1090 (1966)
- 15) BRAGDON, J.H.,
R.S. GORDON
Tissue distribution of C¹⁴ after intravenous
injection of labelled chylomikrons and unesterified
fatty acids in the rat.
J. Clin. Invest. 37: 574-578 (1958)
- 16) BRAUNSTEINER, H.,
S. SAILER,
F. SANDHOFER
Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 44: 116-119 (1966)
- 17) BROWN, H.S.,
L.A. LEWIS,
J.H. PASE
Mixed hyperlipemia, an important type of hyper-
lipoproteinemia.
Circulation 37: Suppl. 48 (1968)
- 18) BUNGENBERG DE JONG, J.J.,
J.B. MARSH
Biosynthesis of plasma lipoproteins by rat liver
ribosomes.
J. Biol. Chem. 243: 192-199 (1968)
- 19) BUTCHER, R.W.,
E.W. SUTHERLAND
The effects of the catecholamines, adrenergic
blocking agents, prostaglandin E and insulin on
cyclic AMP levels in the rat epididymal fat pad
in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139: 849-859 (1967)
- 20) CANESSA, I.,
S. VALIENTE,
A. ARTEGA,
M. GARCIA DE LOS LIOS,
I. MELLA,
E. FERRER
Auf dem Symposium Tegernsee-Konferenz über
das neue orale Antidiabeticum HB 419 (Gliben-
clamid) Farbwerke Hoechst und Böhringer,
Mannheim 1969
- 21) CENEDELLA, R.I.,
J.J. JARELL,
L.H. SAXE
Effects of ethylchlorophenoxyisobutyrate (clofibrate)
on the plasma and red blood cell free fatty acids
of the rat.
J. Atheroscler. Res. 8: 903-911 (1968)
- 22) CHANDALIA, H.B.,
B.R. BOSHELL
Use of Glibenclamid in maturity onset diabetes,
effect of the drug on serum lipid levels.
Horm. Metab. Res. 1: Suppl. 73 (1969)

- 23) CLINT, C.R.,
C.L. MEINERT
A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult on-set diabetes.
Diabetes 19: Suppl. 1 u. 2, 747-831 (1970)
- 24) CREUTZFELD, W.,
F. KÜMMERLE,
E. KERN
Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Carzinoms des Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr. 84: 541-549 (1959)
- 25) CROFFORD, O.B.,
A.E. RENOLD
Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue. Characteristics of the glucose transport system and action of insulin.
J. Biol. Chem. 240: 3237-3244 (1965)
- 26) DAMM, G.,
K.J. TRAUMANN
Risikofaktoren und Arteriosklerosezeichen bei Diabetes mellitus. Rheographische Untersuchungen an 100 Diabetikern.
Med. Klin. 67: 587-591 (1972)
- 27) DAWEKE, H.,
H. LIEBERMEISTER,
D. GRÜNEKLEE,
K. OBERDISSE
Die Insulinsekretion bei Adipositas und Diabetes.
Med. Welt 35: 1872-1876 (1969)
- 28) DIETERLE, P.
Pathogenese und Therapie der diabetischen Angiopathie.
Med. Klin. 64: 55-58 (1969)
- 29) DITSCHUNEIT, H.,
W. ROTT,
D.J. FAULHABER
Effekt von Biguaniden auf den Stoffwechsel isolierter Fettzellen.
II. intern. Biguanidsymposium Düsseldorf, Thieme Stuttgart 1969
- 30) EGGSTEIN, M.
Diabetes und Fett.
Med. Welt 14: 843-851 (1967)
- 31) EGGSTEIN, M.,
W. KNODEL
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselprodukte im Blut nach Insulin und Rastinin.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72: 754-757 (1966)
- 32) EGGSTEIN, M.,
F.H. KREUTZ
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44: 262-273 (1966)
- 33) EPSTEIN, F.H.,
L.D. OSTRANDER Jr.,
B.C. JOHNSON
Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community - Tecumseh, Michigan. Ann. Intern. Med. 62: 1170-1187 (1965)
- 34) FREDERICKSON, D.S.,
R.I. LEVY,
R.S. LEES
Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders.
New Engl. J. Med. 276: 34-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281 (1967)

- 46) GROSS, W.,
E. KEESMANN,
H. BRACHARZ
Serumlipide bei Diabetikern verschiedenen Alters.
Münchener Med. Wschr. 111: 1887-1891 (1969)
- 47) GRUNDY, S.M.
Mechanism of action of clofibrate on cholesterol
metabolism in patients with hyperlipidemia.
J. Lipid Res. 13: 531-551 (1972)
- 48) HEIMBERG, M.,
D.R. VAN HARKEN,
T.O. BROWN
Hepatic lipid metabolism in experimental diabetes.
II. Incorporation of C¹⁴-palmitate into lipids of
the liver and of the d 1,020 perfusate lipoproteins.
Biochem. Biophys. Acta 137: 435-445 (1967)
- 49) HEINLE, R.A.,
R.I. LEVY,
D.S. FREDERICKSON,
R. GORLIN
Lipid and carbohydrate abnormalities in patients
with angiographically documented coronary artery
disease.
Amer. J. Cardiol. 24: 178-186 (1969)
- 50) HEYDEN-STUCKI, S.
Probleme des Herzinfarkts.
Schw. Med. Wschr. 95: 1535-1540 (1965)
- 51) HO, S.I.,
R.J. HO,
H.C. MENG
Comparison of heparin released and epinephrine
sensitive lipases in rat adipose tissue.
Am. J. Physiol. 212: 284-290 (1967)
- 52) HOLLISTER, L.E.,
W.G. BECKMANN,
M. BAKER
Comparative variability of serum cholesterol and
serum triglycerides.
Amer. J. Med. Sci. 248: 329-332 (1964)
- 53) HULSE, M.,
H. GERSHBERG
Variability in blood cholesterol, triglycerides,
free fatty acids, glucose and body weight in
maturity onset diabetes.
Amer. J. Med. Sci. 258: 114-120 (1969)
- 54) JONES, D.P.,
R.A. ARKY
Effect of insuline on triglyceride and fatty acid
metabolism in man.
Metabolism 14: 1287-1293 (1965)
- 55) JOSLIN, E.P.
The treatment of diabetes mellitus.
10. Auflage Philadelphia 1959
- 56) JUNGAS, R.L.,
E.G. BALL
Studies on the metabolism of the adipose tissue.
XII. The effects of insuline and epinephrine on
free fatty acid and glycerol production in the
presence and absence of glucose.
Biochemistry 2: 383-388 (1963)
- 57) KAHAN, M.,
I. HIRSHLEIFER,
E.E. MANDEL
Serum lipids in diabetes mellitus: A comparison
of the effects of tolbutamide, phenformin hydro-
chloride and NPH - insuline.
Diabetes 15: 536-537 (1966)
- 58) KANNEL, W.B.,
L.K. WIDMER,
T.R. DAWBER
Gefährdung durch koronare Herzkrankheit. Folge-
rungen aus 10 Jahren Framingham-Studie.
Schw. Med. Wschr. 95: 18-24 (1965)

- 59) KANNEL, W.B.,
T.R. DAWBER,
G.D. FRIEMAN,
W.E. GLENNON,
R.M. McNAMARA
Risk factors in coronary heart disease.
Ann. Intern. Med. 61: 888-899 (1964)
- 60) KANNEL, W.B.,
W.P. CASTELLI,
T. GORDON,
P.M. McNAMARA
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of
coronary heart disease. The Framingham Study.
Ann. Intern. Med. 74: 1-12 (1971)
- 61) KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 7. Auflage
Stuttgart, Thieme 1970, S. 249
- 62) KATTERMANN, R.,
A. APPELS,
K. HUBRICH,
H. PROSCHK,
H.D. SÖLNIG,
W. CREUTZFELD
Untersuchungen über die Wirkung von Diät,
Tolbutamid und Buformin sowie deren Kombina-
tion auf Körpergewicht und verschiedene Stoff-
wechselgrößen bei Diabetikern.
Diabetologia 4: 210-228 (1968)
- 63) KHACHADURIAN, A.K.
Cholestyramine therapy in patients homozygous
for familial hypercholesterolemia.
J. Atheroscler. Res. 8: 177-188 (1968)
- 64) KHACHADURIAN, A.K.,
S.M. UTHMAN
Plasma lipids in diabetes mellitus.
Leb. Med. J. 24: 105-115 (1971)
- 65) KLEMENS, U.H.,
P. v. LÖWIS OF MENAR,
A. BREMER,
E. v. WNUCK,
R. SCHRÖDER
Hyperlipoproteinämien und Koronarerkrankungen.
Häufigkeit, Typenverteilung, Abhängigkeiten
von Alter und Geschlecht.
Klin. Wschr. 50: 139-148 (1972)
- 66) KNICK, B.
Definitionen und Klassifikationen des Diabetes
mellitus.
Schw. Med. Wschr. 96: 1007-1012 (1966)
- 67) KNUSSMANN, R.
Zur Diabetiker-Mortalität in der Bundesrepublik
Deutschland während der beiden letzten Dezennien.
Öffentl. Gesundheitsw. 33: 681-693 (1971)
- 68) KREMER, G.J.,
H. NIEMCZYK,
F. REIMER,
R. NICOLESCU
Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Hyper-
lipoproteinmuster bei Patienten mit manifestem
Diabetes mellitus oder peripheren Durchblutungs-
störungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78. Tgg.
1346-1349 (1972)
- 69) L'AGE, M.,
J. STEHR,
P. WAHL
Der Einfluß von N₁-n-Butylbiguanid auf das Ver-
halten der unveresterten Fettsäuren (UFS) bei Nor-
malpersonen und bei Diabetikern und am epididy-
malen Fettgewebe der Ratte.
Klin. Wschr. 41: 659-662 (1963)

- 70) LANGER, T.,
W. STROBER,
R.I. LEVY
Familial type II hyperlipoproteinemia: A defect of lipoprotein apoprotein catabolism.
J. Clin. Invest. 48: 49a (1969)
- 71) LA ROSA, I.C.,
R.I. LEVY,
P. HERBERT
A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 41: 57-61 (1970)
- 72) LEREN, P.,
O. HAARBREKKE
The lipid patterns in normals and atherosclerotics.
Acta Med. Scand. 189: 495-499 (1971)
- 73) LEVY, R.I.,
D.S. FREDERICKSON
The current status of hypolipidemic drugs.
Postgrad. Med. 47: 130-136 (1970)
- 74) LOEWIS OF MENAR, P.,
U.H. KLEMENS
Koinzidenz von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit Herzinfarkt.
Arzneimittelforschung 22: 1819-1823 (1972)
- 75) LYNEN, F.
Der Weg von der "aktivierten Essigsäure" zu den Terpenen und Fettsäuren.
Angew. Chem. 77: 929-944 (1965)
- 76) LYNEN, F.,
U. HENNING,
C. BUBLIK,
B. SÖRBO,
L. KRÖPLIN-RUEFF
Der chemische Mechanismus der Acetessigsäurebildung in der Leber.
Biochem. Z. 330: 269-295 (1958)
- 77) MAHLEY, R.W.,
R.L. HAMILTON,
F.S. LEQUIRE
Characterisation of lipoprotein particles isolated from the Golgi apparatus of rat liver.
J. Lipid Res. 10: 433-439 (1969)
- 78) MARAGODAKIS, M.E.
On the mode of action of lipid lowering agents. Kinetics of the inhibition in vitro of rat Acetyl-Co A-Carboxylase.
J. Biol. Chem. 246: 348-358 (1971)
- 79) MEHNERT, H.
Orale Differentialtherapie des Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wschr. 95: 1795-1796 (1970)
- 80) METROPOLITAN-LIFE-INSURANCE-COMPANY,
Statistical Bulletin Band 40, 1959
- 81) MICHAELIS, D.,
H.G. LIPPMANN,
E. KÖHLER
Wirkung intravenös applizierten N1-n-Butylbiguanids auf die Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Diabetikern.
Dtsch. Gesundheitsw. 25: 870-874 (1970)
- 82) MIETINEN, T.A.,
J.M. PENTTILÄ,
E. LAMPAINEN
Change of lipoprotein pattern by clofibrate in hyperglyceridemia and mixed hyperlipemia.
Acta Med. Scand. 192: 177-182 (1972)
- 83) MIETINEN, T.A.
Cholesterol production in obesity.
Circulation 44: 842-850 (1971)

- 84) MOKERJEA, S.,
D.P. SADHU
The mechanism of cholesterol synthesis in Diabetes.
Metabolism 6: 326-330 (1957)
- 85) MORRIS, J.H.,
D.A. WEST,
R.E. BOLINGER
Effect of oral sulfonylurea on plasma triglycerides in diabetics.
Diabetes 13: 87-89 (1964)
- 86) NESTEL, P.J.,
D. STEINBERG
Fate of palmitate and linoleate perfused through the isolated rat liver at high concentrations.
J. Lipid Res. 4: 461-469 (1963)
- 87) NESTEL, P.J.,
W. AUSTIN
The effect of chlerophenoxyisobutyrate (CPIB) on the uptake of triglyceride fatty acids activity of lipoproteinlipase and lipogenesis from glucose in fat tissue of rats.
J. Atheroscler. Res. 8: 827-833 (1968)
- 88) NUMA, S.,
E. RINGELMANN,
F. LYNEN
Zur Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase durch Fettsäure-Coenzym A-Verbindungen.
Biochem. Z. 343: 243-257 (1965)
- 89) PORCELLATI, G.,
D. GIORGINI,
E. TOJA
Inhibition of cholesterol synthesis by betabenzal-butyric acid and derivatives.
Lipids 4: 190-196 (1969)
- 90) RADDING, C.M.,
D. STEINBERG
Studies on the synthesis and sekretion of serum lipoproteins by rat liver slices.
J. Clin. Invest. 39: 1560-1569 (1960)
- 91) RANDLE, P.J.,
P.B. GARLAND,
C.N. HALES,
E.A. NEWSHOLME
The glucose-fatty-acid-cycle. Its role in Insuline sensivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
Lancet 1963, 785-789
- 92) RAPP, W.,
W. KAHLKE
Lipoproteinelektrophorese in Agarosegel.
Clin. Chim. Acta 19: 493-498 (1968)
- 93) REUTER, W.,
A. SEIFERT
Zur Behandlung der essentiellen Hyperlipidämie mit Clofibrat.
Ber. Ges. Inn. Med. 6 (1968) in: Z. Ges. Inn. Med. 24: 184-187 (1969)
- 94) RICHERT, D.A.,
W.W. WESTERFIELD
Growth and liver glycerophosphate dehydrogenase response to thyroxine and p-chlorophenoxyisobutyrate.
Endocrinol. 87: 1274-1281 (1970)
- 95) SCHALL, H.
Nahrungsmitteltabellen, Leipzig 1962, 133.
- 96) SCHNATZ, J.D.,
R.H. WILLIAMS
The effect of acute insuline deficiency in the rat on adipose tissue lipolytic activity and plasma lipids.
Diabetes 12: 174-178 (1963)

- 97) SCHNEIDER, J.,
G. FÜRST,
P. ZÖFEL,
H. KAFFARNIK
Anteil der mit Gefäßschäden korrelierbaren
Veränderungen bei Patienten mit Hyperlipid-
ämien.
Arzneim.-Forsch. 22: 1823-1825 (1972)
- 98) SCHULZE, B.,
H. KAFFARNIK
Biochemische Grundlagen der gestörten Wechsel-
beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fett-
stoffwechsel bei Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 48: 1147-1157 (1970)
- 99) SCHWARTZ, M.J.,
S. MIRSKY,
L.E. SCHAEFER
Phenformin, serum lipids and diabetes mellitus.
Lancet 1965, 959
- 100) SCOTT, P.J.,
P.J. HURLEY
Effect of clofibrate on low density lipoprotein-
turnover in essential hypercholesterolemia.
J. Atheroscler. Res. 9: 25-34 (1969)
- 101) SEGAL, P.
Mechanism of action of chlorphenoxisobutyrate
in hyperlipidemic rats.
Circulation 39: Suppl. 3: 182 (1969)
- 102) SEIDEL, D.
Plasmalipoproteine - Funktion und Charakteri-
sierung. In: Fettstoffwechselstörungen, hrsg. von
G. Schettler, Stuttgart Thieme 1971, 24-47
- 103) SEIDEL, D.,
H. GRETEN
Hyperlipoproteinämie Typ III - Eine Möglichkeit
zur immunologischen Diagnostik.
Clin. Chim. Acta 30: 31-36 (1970)
- 104) SHAPIRO, B.
Biochemistry of triglycerides. In: Lipids and
Lipoidoses, hrsg. von G. Schettler, Springer
Berlin, Heidelberg, New York, 1967, 40-66
- 105) SHARMA, D.,
B.C. BANSAL,
C. BRAKASH
Serum lipid studies in thin insulin dependent
diabetics below the age of thirty years.
J. Indian Med. Ass. 54: 416-420 (1970)
- 106) SOHDI, H.S.
B.J. KUDCHODKAR,
L. HORLICK
Effect of chlorophenoxybutyrate on the metabolism
of endogenous glycerides in man.
Metabolism 20: 309-318 (1971)
- 107) SÖLING, H.D.,
D. MOSHAGEN,
E. SKUTELLA,
P. KNEER,
W. CREUTZFELD
Die Wirkung von N₁-n-Butylbiguanid auf den
Stoffwechsel der isoliert perfundierten Leber
normaler und alloxandiabetischer Ratten.
Diabetologia 3: 318-330 (1967)
- 108) STEIN, O.,
Y. STEIN,
D.S. GOODMAN,
N.H. FIDGE
The metabolism of chylomikron cholesterylester
in rat liver. A Combined radioautographic elek-
tron and biochemical study.
J. Cell. Biol. 43: 410-431 (1969)

- 109) STEINBERG, D. Catecholamine stimulation of fat mobilisation and its metabolic consequences. Pharmacol. Rev. 18: 217-235 (1966)
- 110) STERKY, G., B.E.H. PERSSON, Y.A.A. LARSSON Dietary fats, the diurnal blood lipids and ketones in juvenile diabetes. Diabetologia 2: 14-19 (1966)
- 111) STONE, D.B., I.D. BROWN Effect of sulfonylurea drugs on plasma free fatty acids and blood glucose in man. Diabetes 15: 314-318 (1966)
- 112) STOUT, R.W. Development of vascular lesions in insulin-treated animals fed a normal diet. Brit. Med. J. 3: 685-687 (1970)
- 113) TARNOWSKI, W. Die Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung. Med. Welt 36: 1859-1864 (1966)
- 114) THORPE, J.M. An experimental approach to the problem of disordered lipid metabolism. J. Atheroscler. Res. 3: 351-360 (1963)
- 115) VALLANCE-OWEN, J., W.L. ASHTON Cardiac infarction and insulin antagonism. Lancet 1963, 1226-1228
- 116) WALTON, K.W., P.J. SCOTT, J. VERNER-JONES Studies on low density lipoprotein turnover in relation to atomid therapy. J. Atheroscler. Res. 3: 396-414 (1963)
- 117) WERNER, W., H.G. REY, H. WIELINGER Die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD-Methode. Z. Analyt. Chem. 252: 224-228 (1970)
- 118) WICHELOW, M.J., W.J.H. BUTTERFIELD In vitro studies in man on the hypoglycemic action of phenformin. Postgrad. Med. J. Suppl. on Phenformin 24 (1969)
- 119) WIELAND, O. Störungen der biochemischen Regulation von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus, hrsg. von K. Oberdisse und K. Jahnke, Stuttgart 1959, 20-26
- 120) WIELAND, O., M. SUYTER Glycerokinase, Isolierung und Eigenschaften. Biochem. Z. 329: 320-331 (1957)
- 121) WILLMS, B. Die Therapie des Diabetes mellitus mit Biguaniden. Bericht auf dem Symposium "Diabetes en Biguaniden 's. Gravenhage 27.3.71
- 122) WING, D.R., M.R. SALAMAN, Clearing factor lipase in adipose tissue. Factors influencing the increase in enzyme activity produced on incubation of tissue from starved rats in vitro. Biochem. J. 99: 648-658 (1966)

- 123) WOLLENWEBER, J.,
P. DOENEKE,
H. GRETEN,
R. HILD,
F. NOBBE,
F.H. SCHMIDT,
E. WAGNER
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämien, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlußkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 96: 103-107 (1971)
- 124) WOLLENWEBER, J.,
H.L. CHRISTL,
CHR. SCHLIERF,
H. WOHLBERG
Hyperlipoproteinämien bei ambulanten Patienten.
Dtsch. Med. Wschr. 98: 463-469 (1973)
- 125) WOOD, P.D.S.
Prevalence of plasma lipoprotein abnormalities in a free living population of the Central Valley, California.
Circulation 15: 114-126 (1972)
- 126) World Health Org. Techn. Rep. Ser. 312: 13 (1965)
- 127) ZAK, B.
Simple rapid microtechnic for serum total Cholesterol.
Am. J. Clin. Path. 27: 583-588 (1957)
- 128) ZILVERSMIT, D.B.
Current concepts of lipid metabolism.
Am. J. Med. 23: 120-133 (1957)
- 129) BILHEIMER, D.W.,
S. EISENBERG,
R.I. LEVY
The metabolism of very low density lipoproteins.
Biochim. Biophys. Acta 260: 212-221 (1972)

Herrn Professor Dr. P. Schölmerich danke ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten.

Sehr herzlich danke ich Herrn Professor Dr. G. J. Kremer für die Anregungen bei der Bearbeitung des vorliegenden Themas.

Frau Dipl. Math. D. Müller bin ich für die wertvollen Ratschläge bei der Auswertung der statistischen Befunde zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 7.3.1947 wurde ich als erster Sohn des Malers Karl Jung und seiner Ehefrau Erna, geb. Stiftel in Landstuhl geboren. Dort besuchte ich von 1953 bis 1958 die Volksschule, wechselte dann anschließend in das Staatl. Neusprachl. und Math.-Naturw. Gymnasium in Landstuhl über, wo ich am 20.10.1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Januar 1967 wurde ich zur deutschen Bundeswehr einberufen, im Dezember 1968 wurde ich wieder entlassen. Anschließend leistete ich das Krankenpflegepraktikum ab.

Am 9.4.1969 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 4.10.1970 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 28.9.1971 die ärztliche Vorprüfung, beide in Mainz. Nach sechs klinischen Semestern begannen im Juli 1974 in Mainz die Prüfungen zum medizinischen Staatsexamen, welche zur Zeit noch andauern.

